

1. INTRODUÇÃO

A necessidade de desenvolvimento de uma prótese, que possa ser utilizada, tanto por via laparotômica ou laparoscópica, na correção de hérnias da parede abdominal com integração tecidual satisfatória, biologicamente inerte e que não produza aderências intraperitoneais, é uma busca constante (Kist et al., 2012).

A hérnia incisional (HI) é uma afecção que se caracteriza pela protusão parcial ou total de vísceras ou órgãos intraperitoneais através de um defeito adquirido na parede abdominal que, respeitando a pele marcada por uma cicatriz cirúrgica ou traumática, entra em contato direto e definitivo com a fáscia transversal rota e com o peritônio parietal, transformados em saco herniário, de propedêutica fácil e tratamento exclusivamente cirúrgico (Lázaro da Silva, Pimenta, 2004).

Hoje, hérnia incisional é uma denominação universal por melhor representar uma afecção que faz parte do conjunto das lesões iatrogênicas ou não, resultantes do acesso intra-abdominal convencional ou laparoscópico. A sua prevenção é tão difícil que, mesmo utilizando múltiplos pequenos acessos, ela também pode aparecer após uma intervenção cirúrgica laparoscópica (Lázaro da Silva, Pimenta, 2004).

As hérnias incisionais correspondem a uma complicação freqüente das operações abdominais, apresentando uma incidência variável de 2% a 20% de todas as laparotomias realizadas (Burger et al., 2006). No entanto, a verdadeira incidência é provavelmente maior, pois a maioria das hérnias incisionais são assintomáticas. Nos Estados Unidos, a quantidade de cirurgias por hérnias abdominais está maior a cada ano, acarretando um custo total de aproximadamente 3,2 bilhões de dólares (Poulose et al., 2012).

O interesse pelo estudo das hérnias da parede abdominal é muito antigo; as primeiras referências sobre o assunto são da civilização egípcia e estão contidas no Papiro de Ebers (1536 a.C.) (Nyhus, Bombeck 1986). Atribui-se a Galeno (129-201 d.C.) a primeira observação e a correlação entre o surgimento de uma hérnia e a fraqueza da musculatura da parede abdominal (Restrepo, 1966).

A mais recente inovação para o tratamento cirúrgico das hérnias surgiu com a utilização das próteses nas décadas de 70, desenvolvendo e difundindo o conceito da cirurgia sem tensão através do uso de diferentes tipos de telas. A partir de então, houve a disseminação do emprego dessas próteses, com o objetivo de reforçar a parede abdominal e melhorar os resultados do tratamento das hérnias incisionais (Araujo et al., 2010).

Na década de 60, chamava-se atenção para o risco de recidiva da hérnia, caso a sutura fosse feita sob muita tensão, mesmo com uso de próteses visando eliminar a tensão local. Usher et al. (1959) preconizaram a utilização da prótese de polipropileno em substituição ao assoalho do canal inguinal como ponte e não como reforço. O seu uso foi progressivamente se estendendo, passando a ser indicado sempre que o enfraquecimento do assoalho do canal inguinal estivesse presente. Mais recentemente, com o objetivo de propiciar ao paciente a menor dor pós-operatória e o seu retorno precoce às atividades, o uso de próteses tem sido defendido de modo quase que sistemático por muitos autores (Falci, 1997; Minossi et al., 2008; Smiettanski, 2008; González, Castillo, 2011).

Estudo multicêntrico, prospectivo, relatou 40 % de recorrência quando as hérnias incisionais eram fechadas primariamente e menores índices quando eram usadas próteses; foram relatadas, porém, algumas complicações como aderências, obstruções e fístulas associadas ao fato de as próteses estarem em contato com as vísceras (Gonzalez et al., 2004).

A prótese mais utilizada hoje em todo o mundo é a de polipropileno, que foi introduzida na prática cirúrgica por Usher em 1959. Inicialmente, teve pouca aceitação e somente cerca de duas décadas depois é que a sua utilização passou a dominar o cenário das hernioplastias (Baroncello et al., 2008; Ricciardi et al., 2012).

O polipropileno preenche a maioria dos critérios de biocompatibilidade por ser inerte, resistente, ter excelente incorporação, não alterar-se bioquimicamente, ser inexpandível e não ser carcinogênico. No entanto, está associado a uma alta incidência de complicações quando colocado em contato direto com o peritônio visceral, tais como dor, aderências, obstruções e fístulas intestinais. Assim, uma grande variedade de telas tem sido

desenvolvida, com boa força tensil, mais inertes, com melhor incorporação aos tecidos e melhores características de manuseio (Baroncello et al., 2008; Ricciardi et al., 2012).

Diversos tipos de tela têm sido utilizados com uma frequência crescente na prática cirúrgica com as mais variadas indicações. Estas telas podem ser divididas em: absorvíveis e não absorvíveis ou parcialmente absorvíveis. As telas absorvíveis (ácido poliglicólico, poligalactina) são usadas para a prevenção de agressão intestinal nos doentes que serão submetidos à radioterapia, para suporte nas esplenorragias, renorragias, para o tratamento de prolapso retal, para o reparo de hérnia diafragmática e para a hemostasia de órgãos maciços. As telas não absorvíveis de polipropileno (Prolene®) e de poliéster (Mersilene®) ou parcialmente absorvíveis de polipropileno com poligalactina (Vypro®) e de polipropileno com poliglecaprone (Ultrapro®) são usadas para o reparo de diferentes defeitos da parede abdominal (Pundek et al., 2010).

A tela cirúrgica, por não ser material próprio do corpo humano, deve ser idealmente separada das vísceras abdominais pela interposição do peritônio parietal, evitando assim aderências com órgãos intra-abdominais. Quando existem grandes defeitos da parede abdominal, não é possível aproximar e utilizar o peritônio para separar as vísceras da tela cirúrgica; neste caso é preciso colocar a tela em situação intraperitoneal onde todas atuam como corpo estranho, sendo causa importante de formação de aderências peritoneais (Pundek et al., 2010).

A prevenção contra aderências constitui-se no principal objetivo de todas as próteses separadoras de tecido disponíveis no mercado. Vários estudos experimentais demonstraram que as próteses dos tipos politetrafluoretileno expandido (Dual Mesh®), politetrafluoretileno com polipropileno (Composix®), carboximetilcelulose com ácido hialurônico (Sepramesh®) e poliéster com colágeno (Paritex®) apresentam uma tendência à formação de aderências sem variações significativas (de 0 a 14%, medida como área de prótese coberta por aderência após 90 dias da cirurgia). A tela de polipropileno com polidioxanona (Proceed®) mostrou uma capacidade intermediária na formação de aderências (40%), mas o polipropileno convencional mostrou o pior resultado referente às aderências (80%), sendo a sua colocação dentro da cavidade peritoneal contra-indicada por Bellón et al. (2001). Por outro lado, não existem comprovações clínicas de

complicações como fístulas ou oclusão por aderências com a utilização de próteses separadoras de tecidos (Diaz, 2011).

A formação de aderências faz parte do processo natural da cicatrização e ocorre em 90 a 100% dos procedimentos cirúrgicos (t van 'Riet et al., 2003; Diogo-Filho et al., 2004). O trauma cirúrgico provoca a formação de exsudato de fibrina; esta, por sua vez, acarreta a formação de aderências temporárias até que o sistema fibrinolítico as absorva com a ajuda do ativador de plasminogênio. Porém, essa absorção é retardada ou inibida na presença de isquemia, inflamação ou corpo estranho; isto causa redução da fibrinólise, o que leva a um aumento na deposição de fibrina. A matriz de fibrina gradualmente é invadida por fibroblastos, macrófagos e vasos sanguíneos, permitindo que esta se organize e, em cerca de cinco dias, se transforme em aderências tissulares (t van 'Riet et al., 2003; Araújo et al., 2010).

Estudos experimentais vêm sendo realizados com medicamentos e diferentes tipos de telas cirúrgicas para que se obtenha uma mais próxima do ideal (Sher et al., 1980; Tognini et al. 1998; Melo et al., 2003; Demir et al., 2005; Watanabe et al., 2005; Minossi et al., 2008; Pundek et al., 2010; Brito e Silva et al., 2010; Paulo et al., 2010; Simões et al., 2010; Ultrabo et al. 2012).

Simões et al. (2010), pesquisaram e avaliaram o efeito dos corticosteróides tópicos na prevenção das aderências peritoneais em ratos, concluíram que o uso tópico de corticóide intraperitoneal (triancinolona e clobetasol) é um método eficaz na prevenção das bridas, sendo que a diminuição da intensidade das aderências foi atribuída apenas ao acetato de triancinolona.

Watanabe et al. (2005), analisaram os efeitos do tenoxicam, um antiinflamatório não hormonal, na cicatrização da parede abdominal de ratos, concluindo que a sua administração, por via intramuscular, não interfere na cicatrização da parede abdominal de ratos.

Em uma pesquisa realizada por Tognini et al. (1998), estudaram o efeito do diclofenaco de sódio na cicatrização da parede abdominal de ratos, submetidos à laparotomia com técnica padronizada, concluiu-se que a cicatriz da parede abdominal de

ratos tratados com o diclofenaco de sódio apresenta menor quantidade de fibras colágenas no 7º e 14º dias de pós-operatório, quando comparado com o grupo controle.

A prótese, como material sintético estranho ao organismo, tem a capacidade de agravar, potencializar ou prolongar a infecção. Admite-se que as telas monofilamentares, como as de polipropileno, tolerariam melhor a infecção do que as multifilamentares, como as de poliéster. Com a tela de politetrafluoroetileno expandido, a infecção é de mais difícil controle. Nas hérnias incisionais, as correções com próteses apresentam índices de infecção que variam entre 6 a 12%, índices estes maiores do que os encontrados nos reparos sem prótese (Minossi et al., 2008).

A rejeição é uma complicação rara, que ocorre geralmente associada à infecção. Uma prótese não incorporada ou rejeitada habitualmente é envolvida em secreção estéril. Ocorre uma reação de corpo estranho, caracterizada pela presença de células gigantes. Coleções líquidas encistadas podem se manifestar na pele cicatrizada e no sítio da cicatriz cirúrgica. Com o tempo, a coleção líquida drena para a pele, através de um “sinus”, com eliminação de líquido seroso, que posteriormente torna-se purulento, podendo haver exposição parcial ou total da prótese, caracterizando a extrusão (Minossi et al., 2008).

O processo inflamatório provocado pela prótese promove aderência aos tecidos circunjacentes, podendo levar à obstrução intestinal (Eller et al., 1994), granuloma espermático e a formação de fístulas intestinais (Hooker et al., 1999). O primeiro estágio para a formação de uma fístula é representado pela aderência do material sintético à víscera adjacente. A incidência de aderências e fistulizações variam de 0,3 a 23% quando se usa a tela de polipropileno. As próteses de politetrafluoretileno expandido (PTFE) apresentam menor reação tecidual, mas na prática também determinam a formação de aderências, embora em menor quantidade. A prótese inabsorvível que contem uma camada absorvível em contato com o peritônio visa evitar aderências, mas é ineficaz, pois as mesmas se manifestam logo após a sua completa absorção da camada absorvível (Minossi et al., 2008).

Ultrabo et al. (2012) compararam, em seu estudo, as telas de polipropileno e polipropileno/poliglecaprone utilizadas na correção de defeito na parede abdominal ventral de ratos e concluíram que, na análise histológica, houve maior concentração da

fibrose na superfície da tela de polipropileno com tendência ao encapsulamento. No subgrupo polipropileno/poliglicaprone, houve maior fibrose entre os filamentos da tela.

Nenhum animal, na verdade, é ideal para o estudo do tratamento das hérnias incisionais. Vale lembrar que o ser humano é um bípede, e os animais comumente usados para estudos são quadrúpedes, mudando significativamente a relação entre a parede abdominal e a ação da gravidade, com diferente distribuição da pressão exercida pelas vísceras e líquidos na cavidade peritoneal. Por essa razão, as resultantes das forças exercidas na parede abdominal pelo trabalho dos músculos abdominais são diferentes entre os animais de experimentação e o homem. Experimentos em animais relacionados à resistência ficam muito prejudicados, porém é possível estudar, em animais, a biocompatibilidade e as aderências viscerais, fato que passou a ter muita importância nas correções laparoscópicas. Os animais mais utilizados têm sido os ratos, os coelhos e os cães. Com o advento do tratamento pela videocirurgia, os porcos também passaram a ser utilizados. Um levantamento (Biondo-Simões, Paula, 2006) realizado na base de dados *Medline*, de 1966 até 2002, verificou-se que o animal mais usado para o estudo das hérnias é o rato (42,30%), seguido do porco (25,96%), do cão (17,30%) e do coelho (14,44%).

Ainda não há consenso sobre qual é o melhor material a ser utilizado para a composição das próteses que devem ficar dispostas no interior da cavidade abdominal e em contato direto com vísceras. Estudos futuros associados ao acompanhamento clínico em longo prazo de casos selecionados permitirão responder essa questão (Araújo et al. 2010) e parece evidente que é preciso estabelecer modelos padronizados para estudar as bases do tratamento das hérnias incisionais. Com os modelos atuais, em que cada autor estabelece e seu modo de estudo, tem sido difícil comparar resultados (Biondo-Simões, Paula, 2006).

Desta forma, a prevenção da formação de aderências é uma busca constante do cirurgião dedicado ao trabalho com hérnias da parede abdominal (Zong et al., 2004; Kist et al., 2012). O revestimento da tela com materiais protetores tem sido sugerido para esta finalidade. Este material deve demonstrar poucas reações adversas e complicações, incluindo ausência de reação de corpo estranho ou inflamação, ser de simples uso e manuseio e ser absorvido espontaneamente (de Virgílio et al., 1999). Numerosas

substâncias, permanentes ou biodegradáveis, têm sido interpostos, formando uma barreira antiaderente entre as vísceras e a tela/peritônio (Lontra et al., 2010.)

Têm sido confeccionadas próteses que apresentam fios inabsorvíveis entrelaçadas com fios absorvíveis, para minimizar os efeitos negativos do corpo estranho e potencializar as vantagens de cada tipo de tela, como as de polipropileno/poliglicaprone (Araújo et al., 2010). A prótese de polipropileno/poliglicaprone vem atualmente se destacando neste aspecto. Em estudo clínico recente foi demonstrado uma menor taxa de dor pós-operatória em pacientes tratados com este tipo de tela, em relação aos pacientes que receberam tela de polipropileno (Smiettanski, 2008).

No âmbito das políticas públicas da Organização Mundial de Saúde de incentivo a prática do uso plantas medicinais (Akerle, 1993) o óleo de copaíba (*Copaifera reticulata*, Ducke) e andiroba (*Carapa guianensis*) são substâncias originadas de plantas medicinais da região Amazônica, que se destacam por apresentarem comprovadamente efeitos antiinflamatórios e cicatrizantes (Brito et al., 2001; Brito et al., 2006; Rodrigues et al., 2008; Montes et al., 2009).

Entre as diversas propriedades medicinais atribuídas aos óleos de copaíba, as mais investigadas são as atividades antiinflamatórias e antitumorais (Maciel et al., 2002; Veiga-Junior, Pinto, 2002).

Zanini et al. (1988) estudando a ação antiinflamatória do óleo em ratos utilizando diversos modelos, concluíram que há inibição de edema induzido por carragenina, inibindo a formação de granuloma e aumentando a permeabilidade capilar, os seus resultados indicaram que o óleo possui atividade antiinflamatória e baixa toxicidade.

Fernandes et. al. (1992), estudaram o efeito analgésico e antiinflamatório dos óleos de copaíba, comparando-os com os da indometacina; os seus resultados indicaram que o óleo possui atividade antiinflamatória e analgésica, porém menores que as da indometacina.

Brito et al. (2001) estudando o efeito do óleo de copaíba em modelos de ferida aberta, relataram que os ratos que receberam o óleo de copaíba na região dorsal

apresentaram aumento do tecido de granulação e do número de vasos sanguíneos, porém com diminuição da quantidade de fibras colágenas.

Além de efeitos antiinflamatórios, antialérgicos e analgésicos comprovados (Penaforte, 2003; Penido et al., 2006), a andiroba, acarreta resultados significativos no processo de cicatrização de feridas, chegando a apresentar 99% de redução na área de feridas, maior força de ruptura e presença precoce do processo de paraepitelização, bem como o significativo aumento de hidroxiprolina e do tecido de granulação, quando comparada ao controle (Brito et al., 2001; Nayak et al., 2010)

Na Amazônia, mais especificamente nos estados do Pará e Amazonas, a população, de uma forma geral, costuma utilizar medicamentos fitoterápicos como plantas medicinais para tratamento das mais variadas doenças. Esses conhecimentos, empregados empiricamente no cotidiano de diversas pessoas, são oriundos da herança cultural indígena, como terapêutica para reações inflamatórias agudas e crônicas (Barreto, Matos, 1998).

Dentre as plantas medicinais que são utilizadas com mais frequência na Amazônia, encontram-se a andiroba e a copaíba, que possuem crescente aplicação, não só terapêutica, mas também na indústria química e cosmética (Barreto, Matos, 1998).

O óleo da semente de andiroba é usado na medicina popular para diversas doenças como contusões, reumatismo, cicatrização e afecções da garganta entre outras (Barreto, Matos, 1998).

A andiroba é uma planta medicinal de interesses diversos. Seu estudo não fica restrito ao óleo da semente, costumando-se também a utilizar o chá da sua folha para mesmos fins terapêuticos do óleo (Brito et al., 2006).

A copaíba, também conhecida como copaifera, é extraída de uma árvore de grande porte (30 a 40 metros de altura) da família *Caesalpinaceae*. Seu óleo é secretado através da exsudação patológica de seu tronco (Albuquerque, 1989; Breneton, 1993; Casamanda, 1968).

É inegável que essas espécies sejam sinônimo de grande importância científica e econômica para a Amazônia, para o Brasil e para o mundo. Sendo assim, faz-se importante novos estudos que ajudem a esclarecer os efeitos dos fitoterápicos sobre os processos inflamatórios, podendo trazer solução para a melhoria ao resultado final da utilização de próteses para a correção de defeitos abdominais (Brito et al., 2001; Brito et al., 2006; Rodrigues et al., 2008).

Não encontramos, na literatura consultada, registros de estudos comparativos clínicos ou experimentais utilizando a tela de polipropileno/poliglicaprone sob o efeito de plantas medicinais, óleo de copaíba e de andiroba, para correção de defeitos da parede abdominal.

Assim, o objetivo desta pesquisa é avaliar o processo de cicatrização em defeitos produzidos na parede abdominal ventral de ratos, reconstituída com a utilização da tela de polipropileno/poliglicaprone, sob o efeito do óleo de copaíba (*Copaifera reticulata*, Ducke) e do óleo de andiroba (*Carapa guianensis*).

2. MÉTODO

O presente estudo foi idealizado no Programa de Pós-Graduação em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Escola Paulista de Medicina (EPM) e todos os animais da presente pesquisa foram estudados segundo as normas da Lei Federal número 11.794, de 08 de outubro de 2008 e os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Antes do início do projeto, este foi aprovado no Comitê de Ética da Universidade do Estado do Pará (UEPA) por meio de protocolo número 10/11 e pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo por meio de protocolo de número 1.730/11 e desenvolvido no Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará, na cidade de Belém, no período de Setembro de 2010 a Julho de 2012.

Foram utilizados 60 (sessenta) ratos (*Rattus norvegicus*) machos, linhagem *Wistar* com idade de aproximadamente 120 dias e peso variando entre 260 a 300 gramas, oriundos do Biotério do Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará. Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas, com no máximo três animais cada, em uma sala refrigerada a $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, ambiente com umidade de 60% e foto período de 12 horas com luz e 12 horas sem luz, e ruído controlado, com água e ração oferecidos *ad libitum* durante todo o estudo, com limpeza das gaiolas sendo realizada em dias alternados.

2.1. Critérios de inclusão

- Animais provenientes do Biotério do Laboratório de Cirurgia Experimental do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade do Estado do Pará;
- Ratos machos (*Rattus norvegicus*) da linhagem *Wistar*;
- Idade de aproximadamente de 120 dias;
- Peso variando entre 260 a 300 gramas;

2.2. Caracterizações da amostra e distribuição dos grupos experimentais

Para comparar a efetividade do óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) (Figura 1) e do óleo de copaíba (*Copaíba reticulata*, Ducke) (Figura 2), oriundos da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), foram utilizados no experimento 60 ratos, distribuídos, aleatoriamente, em cinco grupos, os quais foram divididos em três subgrupos, conforme demonstrado a seguir:

Grupo controle (GC), com 12 animais, nos quais, foi realizada somente a aplicação da tela no defeito da parede abdominal.

Grupo gavagem copaíba (GGC), com 12 animais, que receberam diariamente por gavagem, óleo de copaíba com dose de 0,63 ml/Kg de peso do animal (Noguchi et al., 2002; Araújo Júnior et al., 2005; Brito et al., 2005), sete dias antes da realização do procedimento.

Grupo gavagem andiroba (GGA), com 12 animais, que receberam diariamente por gavagem, óleo de andiroba com dose de 0,63 ml/Kg de peso do animal (Brito et al., 2001; Rodrigues et al., 2008), sete dias antes da realização do procedimento.

Grupo embebido copaíba (GEC), com 12 animais, no qual foi aplicada a tela embebida no óleo de copaíba, 15 minutos antes da implantação da mesma.

Grupo embebido andiroba (GEA), com 12 animais, no qual foi aplicada a tela embebida no óleo de andiroba, 15 minutos antes da aplicação da mesma.

Os doze animais de cada grupo foram redistribuídos randomicamente em três subgrupos distintos, considerando para isso a data da eutanásia dos animais, sete, 14 e 21 dias após a realização do procedimento cirúrgico (Silva, 2006).

2.3. Gavagem e embebibimento dos óleos de andiroba e copaíba



Figura 1 – Aspecto do óleo de andiroba



Figura 2 – Aspecto do óleo de copaíba

Os animais foram pesados diariamente para ser calculada a quantidade correta dos óleos a serem administrados de acordo com o grupo experimental.

Os animais do grupo gavagem copaíba, receberam o óleo de copaíba na dosagem de 0,63 ml/Kg uma vez por dia, no período da manhã durante sete dias seguidos e os animais do grupo gavagem andiroba, receberam o óleo de andiroba, na mesma dosagem e tempo (Figura 3).



Figura 3 – Aspecto da realização da gavagem nos ratos

Nos animais dos grupos de embebido andiroba e embebido copaíba foram realizados o embebedimento da tela de polipropileno/poliglicaprone durante 15 minutos nos respectivos óleos, antes da implantação da tela no defeito da parede abdominal ventral dos ratos (Figura 4).

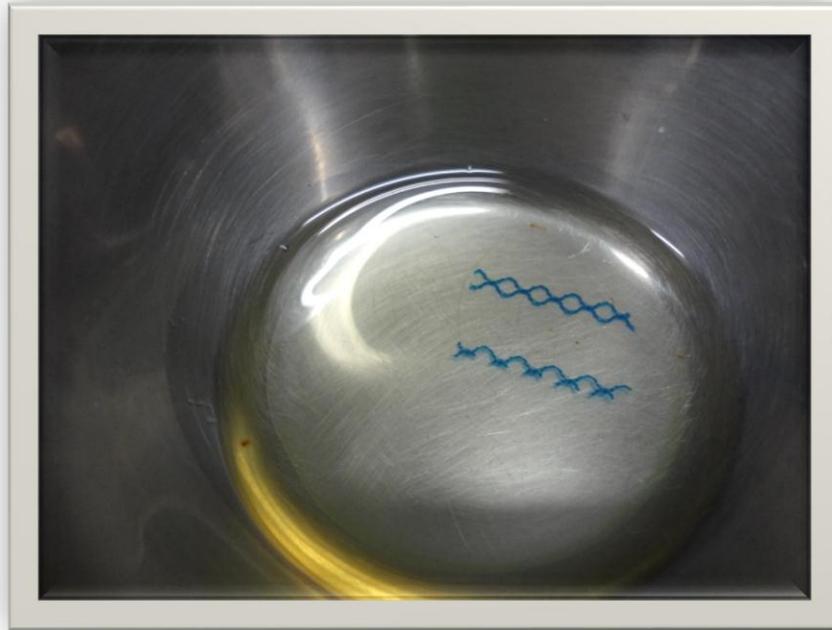


Figura 4 – Embebimento da tela no óleo de copaíba

2.4. Procedimento anestésico

Os animais foram submetidos a um jejum de 12 horas antes do ato operatório. Foram pesados para calcular a quantidade adequada das substâncias anestésicas que foram administradas conforme o protocolo rotineiramente utilizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará. Para a realização da técnica cirúrgica, os animais foram anestesiados pela via intraperitoneal, utilizando solução de cloridrato de cetamina na concentração de 70 mg/kg e cloridrato de xilazina, na concentração de 10 mg/kg, ambos para uso veterinário, veiculados por seringa plástica com capacidade de um ml e acoplada com agulha intradérmica de 13 x 4 mm. Foi aguardado aproximadamente 15 minutos para que o animal atingisse o plano anestésico.

2.5. Procedimento operatório

Já anestesiados, os animais foram posicionados em decúbito dorsal em prancha cirúrgica de 20 x 30 cm de dimensão. O abdome foi preparado com realização da epilação da região abdominal, seguida de anti-sepsia da pele com PVPI tópico.

Mediante técnica asséptica, foi realizada uma incisão mediana, abaixo do apêndice xifóide, na pele do animal com seis centímetros de extensão seguida de dissecação da tela subcutânea por cerca de quatro centímetros de cada lado e exposição da camada músculo aponeurótica. Foi realizada a exérese com retirada da parte ventral mediana do abdome, envolvendo camada músculo aponeurótica e o peritônio com dois centímetros de eixo longitudinal e dois centímetros de eixo transversal para criar um defeito músculo aponeurótico (Figuras 5 e 6).

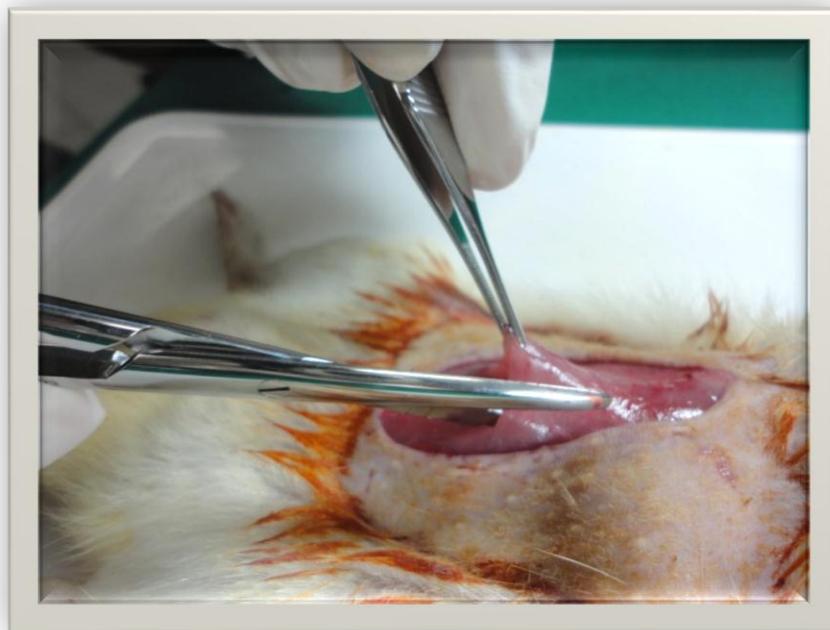


Figura 5 – Realização do defeito na parede ventral do abdome do rato.



Figura 6 – Defeito da parede abdominal ventral em rato.

Esse defeito músculo aponeurótico foi corrigido com a colocação da tela de polipropileno/poliglicaprone, (Figuras 7 e 8) com três centímetros de eixo longitudinal e três centímetros de eixo transversal, sendo fixado com oito pontos simples e equidistantes, nas suas bordas com fios de nylon 5-0 agulhado e com cinco seminós em cada ponto, ficando as margens da prótese sobre o plano aponeurótico anterior. A superfície interna da prótese foi deixada em contato direto com as vísceras intra-abdominais e a superfície externa em contato com a tela subcutânea. A pele foi suturada com fio de nylon 5-0 em pontos contínuo simples (Vaz, 2007).

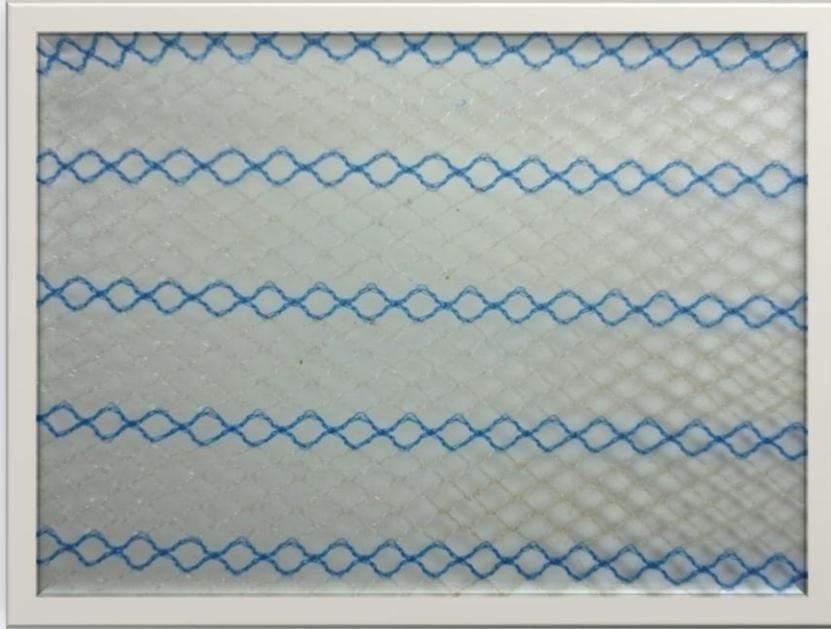


Figura 7 – Tela de polipropileno/poliglecaprone



Figura 8 – Aspecto final da correção do defeito da parede abdominal ventral do rato com tela de polipropileno/poliglecaprone.

Após o procedimento cirúrgico os animais ficaram em observação pós-operatória até que recobrasse o nível de consciência e movimento, para então ser encaminhado para o biotério em gaiolas individuais até o sétimo dia.

2.6. Análises macroscópicas

No dia programado para cada sub-grupo o animal foi anestesiado e realizada a observação das aderências pela face interna do abdome através do corte parcial do fragmento a ser retirado (Figura 9).



Figura 9 – Observação macroscópica da face intraperitoneal do abdome

Macroscopicamente, foi avaliada a cicatrização através da análise clínica utilizando os seguintes critérios (Pundek et al., 2010):

Presença de hematoma no local da fixação da tela cirúrgica na parede abdominal

- Grau 0 = ausente.
- Grau 1 = presente.

União entre a tela cirúrgica e a borda da ferida abdominal

- Grau 0 = unidas.
- Grau 1 = deiscência parcial.
- Grau 2 = deiscência total.

Presença de infecção no sítio cirúrgico

- Grau 0 = ausente.
- Grau 1 = infecção discreta.
- Grau 2 = abscesso.

Presença de fístulas de vísceras com tela cirúrgica

- Grau 0 = ausente.
- Grau 1 = presente.

Presença de aderências dentro da cavidade abdominal

- Grau 0 = ausência completa de aderências.
- Grau 1 = aderência única entre dois órgãos ou entre um órgão e a parede abdominal.
- Grau 2 = duas aderências entre órgãos entre si ou entre órgão e a parede abdominal.
- Grau 3 = mais de duas aderências entre órgãos, entre si e a parede abdominal ou uma massa de aderências generalizada do intestino sem aderir à parede abdominal.
- Grau 4 = aderências generalizadas entre órgãos e a parede abdominal.

Presença de hérnia visceral

- Grau 0 = ausente.
- Grau 1 = presente.

2.7. Preparações das lâminas

Os animais foram submetidos à eutanásia com cloridrato de cetamina 10% e cloridrato de xilazina 2% em overdose. Constatado a morte do animal, foi realizada a abertura da pele com descolamento da mesma e retirada da porção do plano músculo

aponeurótico medindo três x três centímetros na qual estava contida toda tela previamente colocada.

O fragmento retirado foi preservado em formaldeído a 10% para fixação e a seguir foi realizada a preparação rotineira de histopatologia, onde o formaldeído foi substituído por álcool, sendo progressivamente aumentada a concentração do álcool até 100%. A seguir, o álcool foi substituído por xilol e depois o fragmento foi banhado em parafina visando à realização dos cortes, em micrótomo, realizando cortes de quatro a cinco μm .

As peças foram coradas pela técnica de hematoxilina-eosina (HE) para quantificar a resposta inflamatória e pelo tricômio de Masson para a identificação e quantificação das fibras colágenas.

2.8. Análises microscópicas

A análise microscópica pela coloração de hematoxilina-eosina permitiu o reconhecimento e a quantificação da resposta inflamatória, por meio de escore baseado em uma escala pré determinada (Leroy et al., 2006; Gianlupi, Trindade, 2004; Yelimlies et al., 2003).

Resposta inflamatória

- Ausência de neutrófilos = 0.
- Presença de neutrófilos = 1.

Infiltrado de macrófagos

- Ausente = 0.
- Leve – não circunda totalmente o fio da tela = 1.
- Moderado – circunda totalmente o fio da tela = 2.
- Intensa – circunda totalmente o fio da tela, numa espessura duas a três vezes maiores que a anterior = 3.

Infiltrado de gigantócitos

- Ausente = 0.
- Leve – de um a dois gigantócitos ao redor do fio da tela = 1.
- Moderado – de três a cinco gigantócitos ao redor do fio da tela = 2.
- Intenso – mais de cinco gigantócitos ao redor do fio da tela = 3.

Infiltrado de linfócitos.

- Ausente = 0.
- Leve – de um a dois linfócitos ao redor do fio da tela = 1.
- Moderado – de três a cinco linfócitos ao redor do fio da tela = 2.
- Intenso – mais de cinco linfócitos ao redor do fio da tela = 3.

Além disso, foi realizada a análise do revestimento tecidual da tela pela face intra-abdominal, da necrose tecidual, a formação de granuloma pela presença da tela e a fibrose local.

O revestimento tecidual foi analisado o tecido aderido microscopicamente:

- Tecido de granulação = 1.
- Aderência intestinal = 2.
- Aderência de outro órgão = 3.

Para necrose tecidual, formação de granuloma e fibrose local foram quantificadas em:

- Ausente = 0.
- Leve = 1.
- Moderado = 2.
- Intenso = 3.

Pela coloração de tricômio de Masson, se evidenciaram as fibras colágenas em tom azul e verde, de acordo com a quantidade de fibras colágenos presentes. Foi analisado pela técnica semi-quantitativa proposta por Kontantinovic et al. (2005), e a quantidade de fibras colágenas foi avaliada em:

- Ausente = 0
- Leve = 1
- Moderado = 2
- Abundante = 3

A leitura das lâminas foi realizada por um único médico patologista da Universidade do Estado do Pará.

2.9. Análise estatística

Foram utilizados os softwares Microsoft® Word e Excel 2010 para anotações e confecções do trabalho e das tabelas.

O software BioEstat® 5.3 foi utilizado para realização da análise estatística, sendo o teste Kruskal-Wallis, seguido pelo pós teste de Student-Newman-Keuls, o mais adequado para análise dos dados dos resultados macroscópicos e microscópicos.

Em todas as análises, fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

3. RESULTADOS

Todos os animais sobreviveram até a data de suas eutanásias, não foi encontrada nenhuma significância estatística entre os grupos no que tange a formação de hematomas, deiscência das suturas, infecção, fístulas ou hérnias.

3.1. Análises macroscópicas

3.1.1. Aderências

Em relação às aderências, elas estiveram presentes em todos os animais estudados (Figuras 10, 12 e 14).

Na figura 10, estão demonstrados os intragrupos com os seus escores de aderências observadas no sétimo dia de eutanásia.

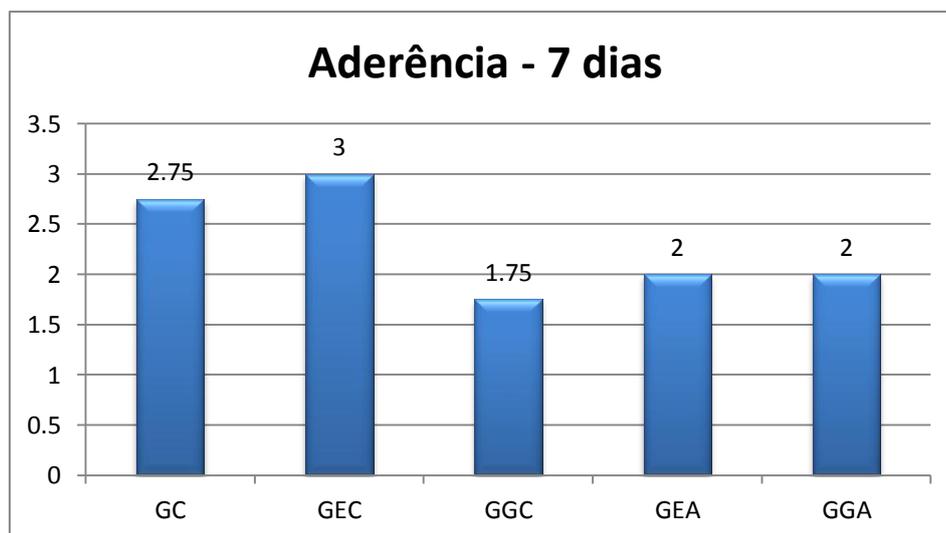


Figura 10 – Média de escore de aderências entre a tela e os órgãos abdominais de acordo com os intragrupos no sétimo dia de eutanásia

No sétimo dia houve, segundo o critério e escore analisados, diferença estatisticamente significativa entre os intragrupos (Anexo 13):

- Controle GC com gavagem copaíba GGC;
- Embebido copaíba GEC com gavagem copaíba GGC, com embebido andiroba GEA e com gavagem andiroba GGA.

O gavagem copaíba GGC foi o grupo que apresentou menos aderências (Figura 11).



Figura 11 – Aderências do intragrupo gavagem copaíba GGC, foi o grupo que apresentou menos aderência em relação ao grupo controle GC no sétimo dia de eutanásia

Na figura 12, estão demonstrados os intragrupos com o escore de aderências observadas no 14º dia de eutanásia.

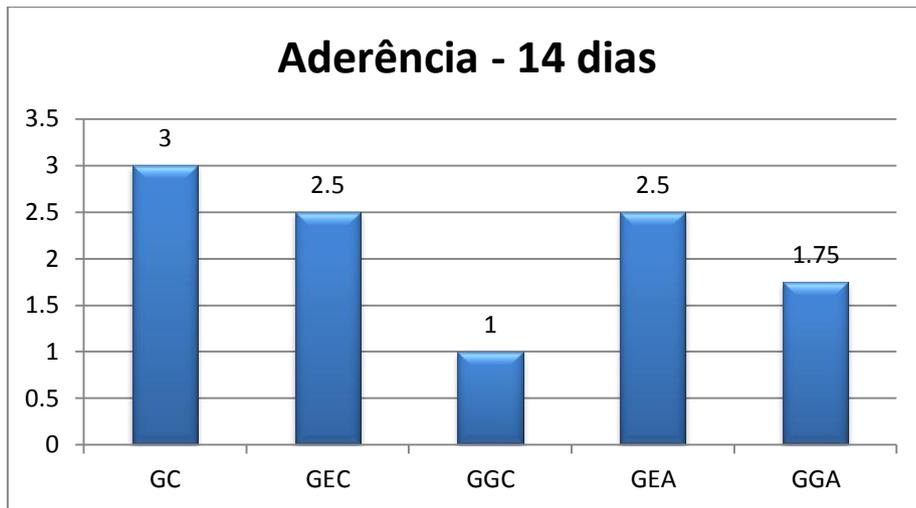


Figura 12 – Média de escore de aderências entre a tela e órgãos abdominais de acordo com os intragrupos no 14º dia de eutanásia

No 14º dia houve diferença estatisticamente significativa entre os intragrupos (Anexo 14):

- Gavagem copaíba GGC com controle GC, com o embebido copaíba GEC e com o embebido andiroba GEA.

O gavagem copaíba GGC foi o grupo que apresentou menos aderências (Figura 13).



Figura 13 – Aderências do intragrupo gavagem copaíba GGC, foi o grupo que apresentou menos aderência em relação ao grupo controle GC no 14º dia de eutanásia

Na figura 14, estão demonstrados os intragrupos com o escore de aderências observadas no 21º dia de eutanásia.

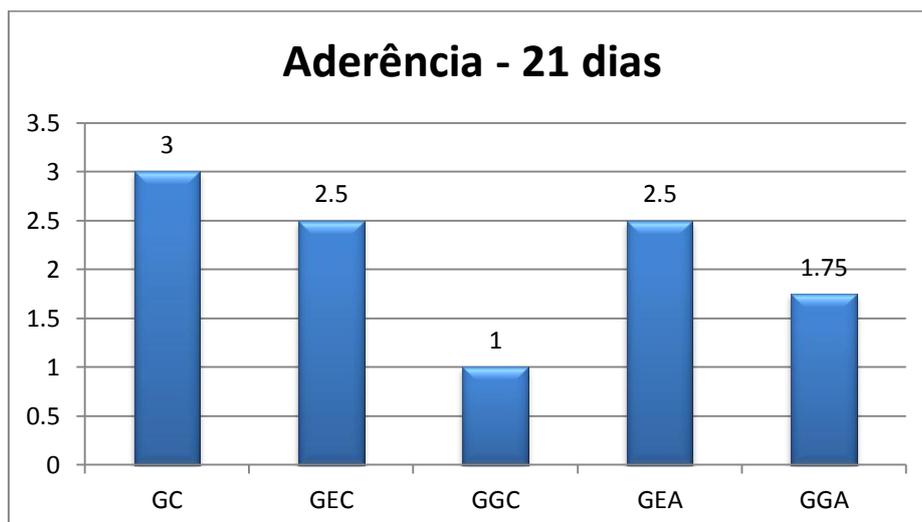


Figura 14 – Média de escore de aderências entre a tela e órgãos abdominais de acordo com os intragrupos no 21º dia de eutanásia

No 21º dia houve diferença estatística entre os intragrupos (Anexo 15):

- Controle GC com gavagem copaíba GGC e com gavagem andiroba GGA;
- Embebido copaíba GEC com gavagem copaíba GGC e com gavagem andiroba GGA.

O grupo gavagem copaíba GGC (Figura 15) e o gavagem andiroba GGA (Figura 16) foram os grupos que apresentaram menos aderências.

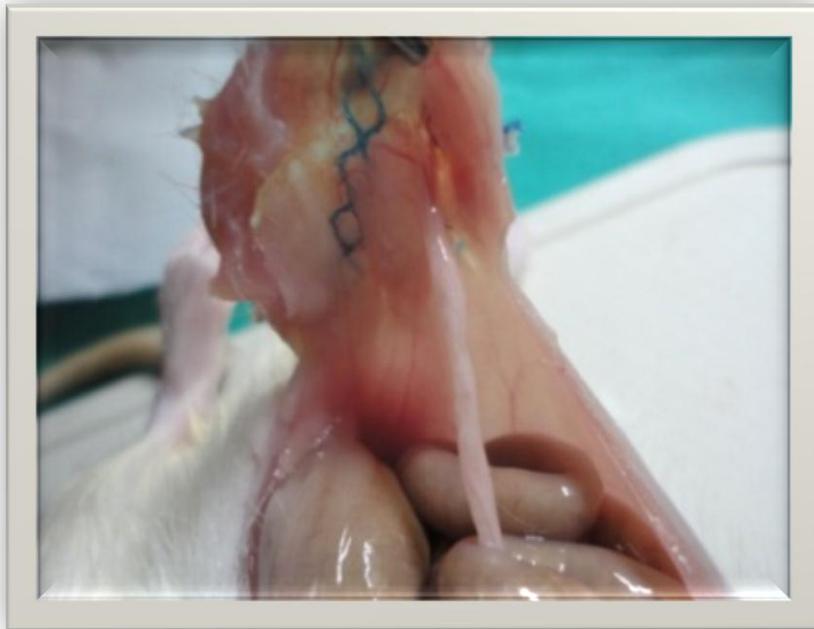


Figura 15 – Aderências do intragrupo gavagem copaíba GGC, foi o grupo que apresentou menos aderência em relação ao grupo controle GC no 21º dia de eutanásia



Figura 16 – Aderências do intragrupo gavagem andiroba GGA, foi o grupo que apresentou menos aderência em relação ao grupo controle GC no 21^o dia de eutanásia

3.2. Análises microscópicas

3.2.1. Resposta inflamatória

Todos os animais estudados apresentaram resposta inflamatória aguda, caracterizado pela presença de edema, congestão vascular e infiltrado com predomínio de neutrófilos (Figura 17, 19 e 21).

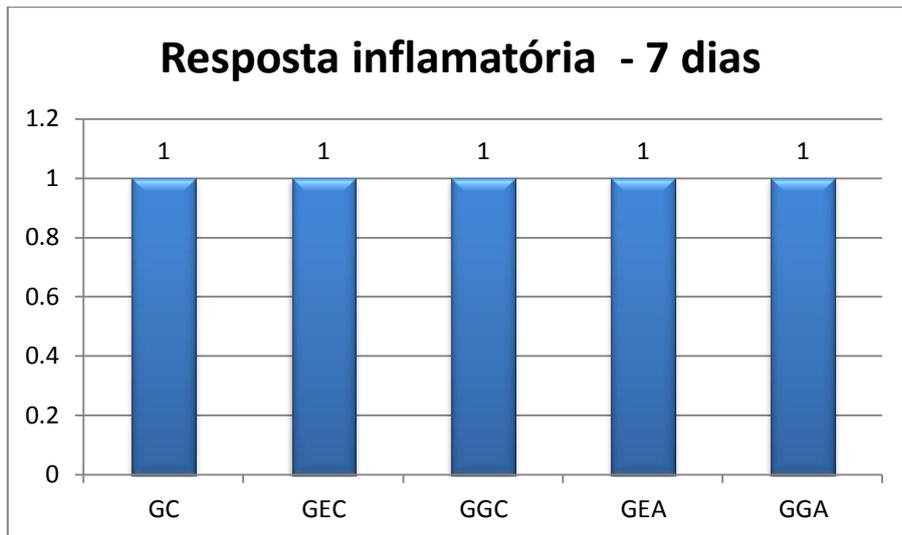


Figura 17 – Média de escore da presença de neutrófilos na avaliação microscópica junto à tela no sétimo dia de eutanásia

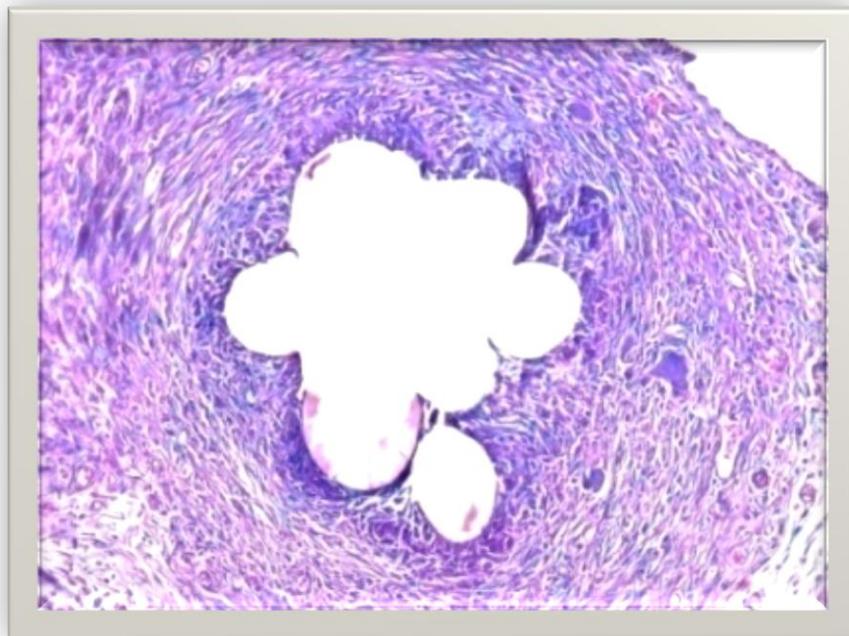


Figura 18 – Corte histológico, evidenciando a resposta inflamatória, junto à tela de polipropileno/poliglicaprone, no intragrupo gavagem copaíba GGC, no sétimo dia de eutanásia. Coloração HE

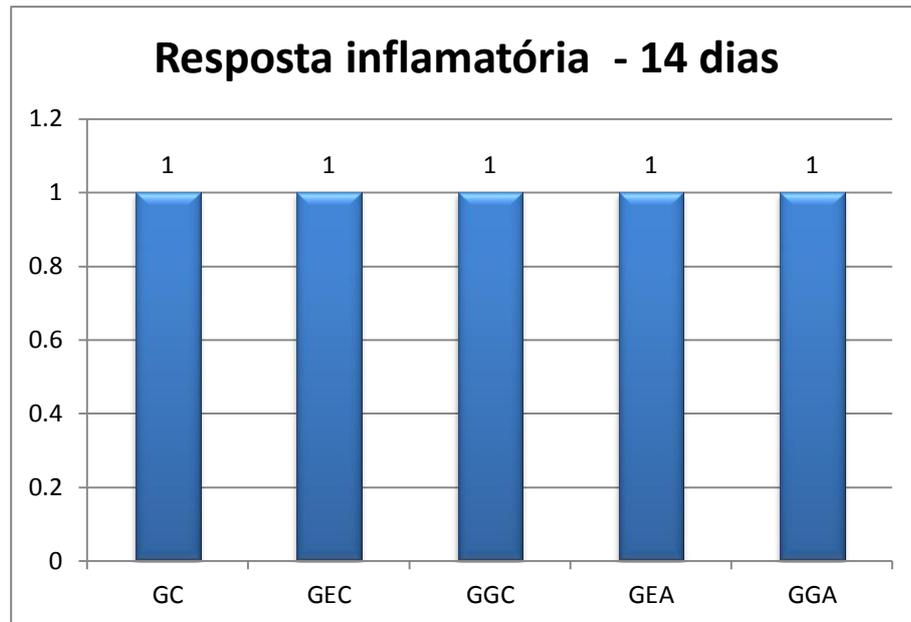


Figura 19 – média de escore da presença de neutrófilos na avaliação microscópica junto à tela no 14º dia de eutanásia

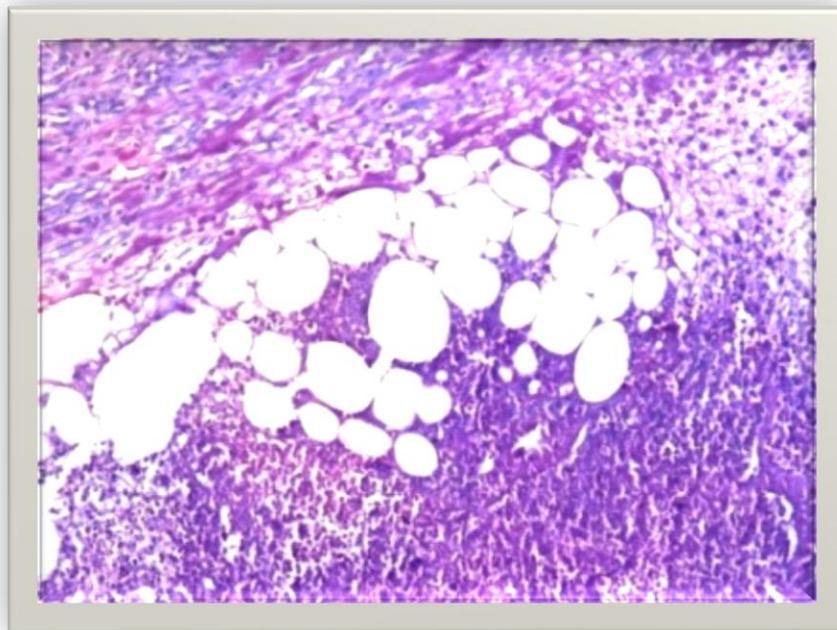


Figura 20 – Corte histológico, evidenciando a resposta inflamatória, junto à tela de polipropileno/poliglicaprone, no intragrupo embebido andiroba GEA no 14º dia de eutanásia. Coloração HE

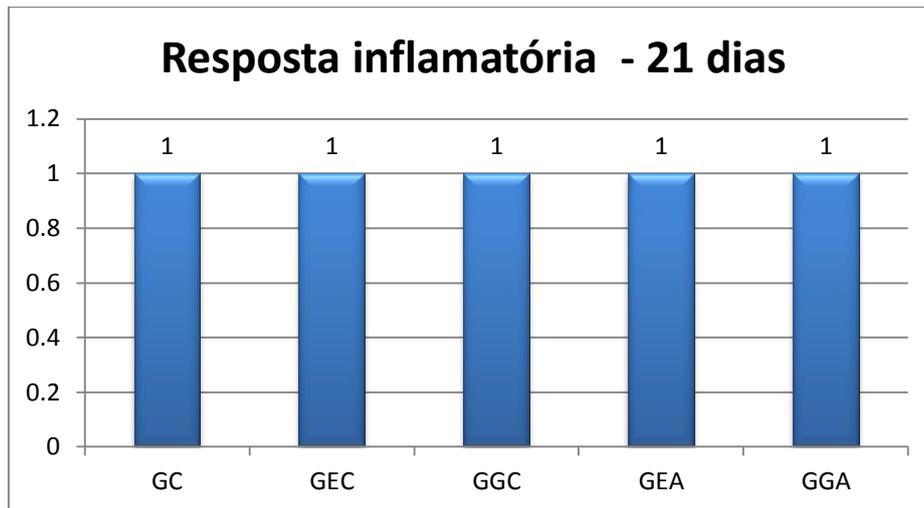


Figura 21 - Média de escore da presença de neutrófilos na avaliação microscópica junto à tela no 21^o dia de eutanásia



Figura 22 - Corte histológico, evidenciando a resposta inflamatória, junto à tela de polipropileno/poliglicaprone, no intragrupo gavagem andiroba GGA no 21^o dia de eutanásia. Coloração HE

3.2.2. Infiltração de macrófagos

Em relação à infiltração dos macrófagos podemos observar que não houve diferença entre os intergrupos analisados (Figura 23, 24 e 25).

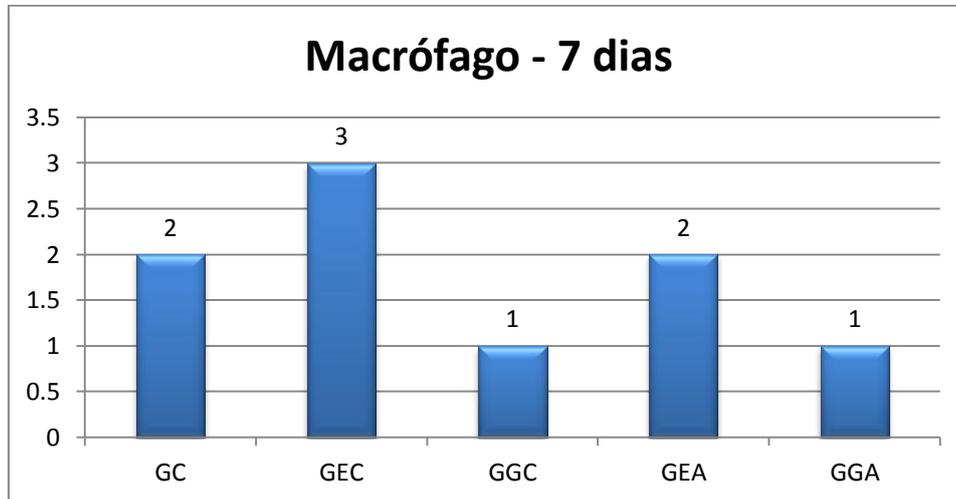


Figura 23 – Média de escore da infiltração de macrófagos na avaliação microscópica junto à tela no sétimo dia de eutanásia

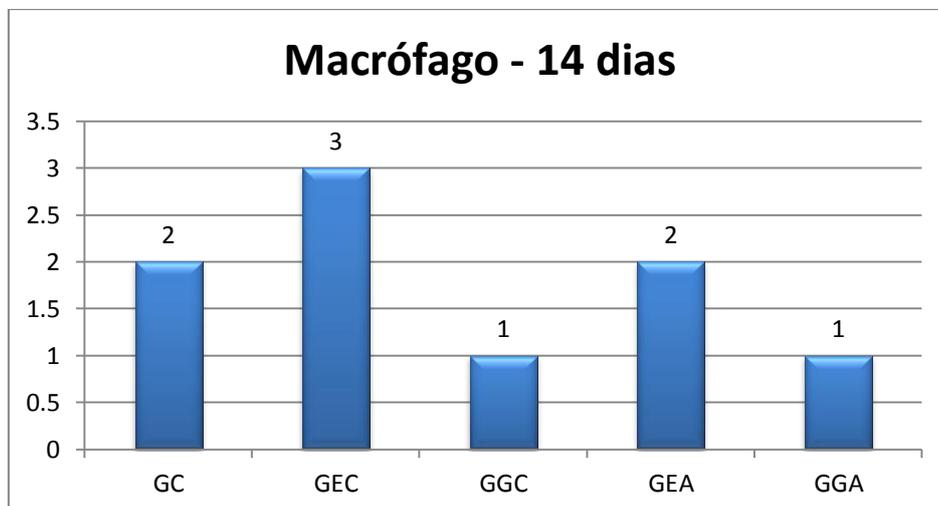


Figura 24 – Média de escore da infiltração de macrófagos na avaliação microscópica junto à tela no 14º dia de eutanásia

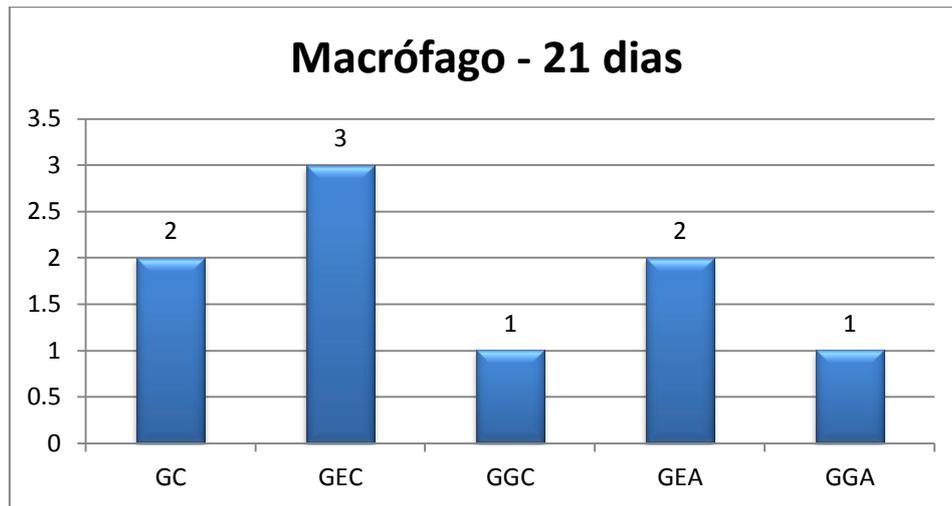


Figura 25 – Média de escore da infiltração de macrófagos na avaliação microscópica junto à tela no 21º dia de eutanásia

Contudo, houve diferença estatisticamente significativa, em cada um dos intergrupos entre os intragrupos:

- Embebido copaíba GEC com gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA.

O gavagem copaíba GGC e o gavagem andiroba GGA foram os intergrupos que apresentaram menor infiltração dos macrófagos.

3.2.3. Infiltração de gigantócitos

Em relação à infiltração dos gigantócitos também não houve diferença entre os intergrupos estudados (Figuras 26, 27 e 28).

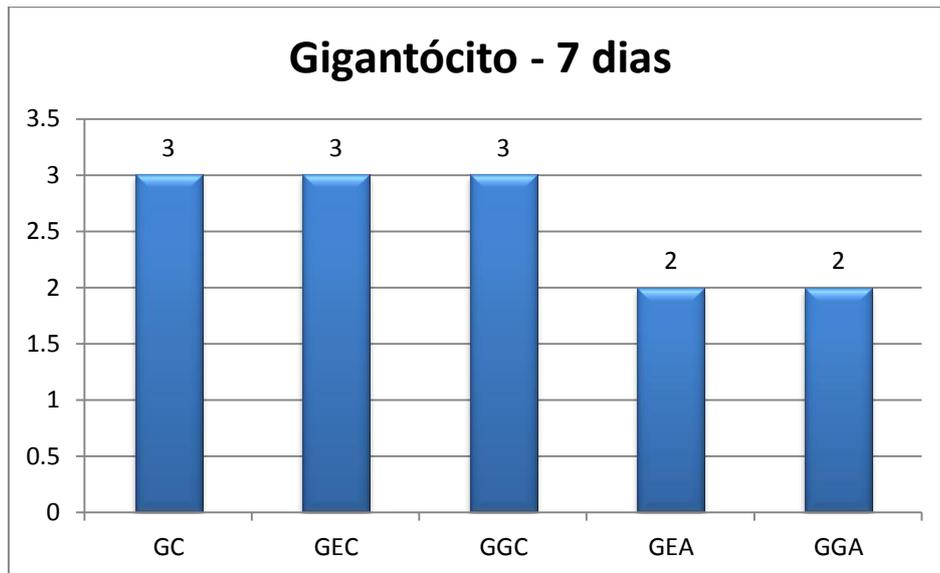


Figura 26 - Média de escore da infiltração de gigantócitos na avaliação microscópica junto à tela no sétimo dia de eutanásia

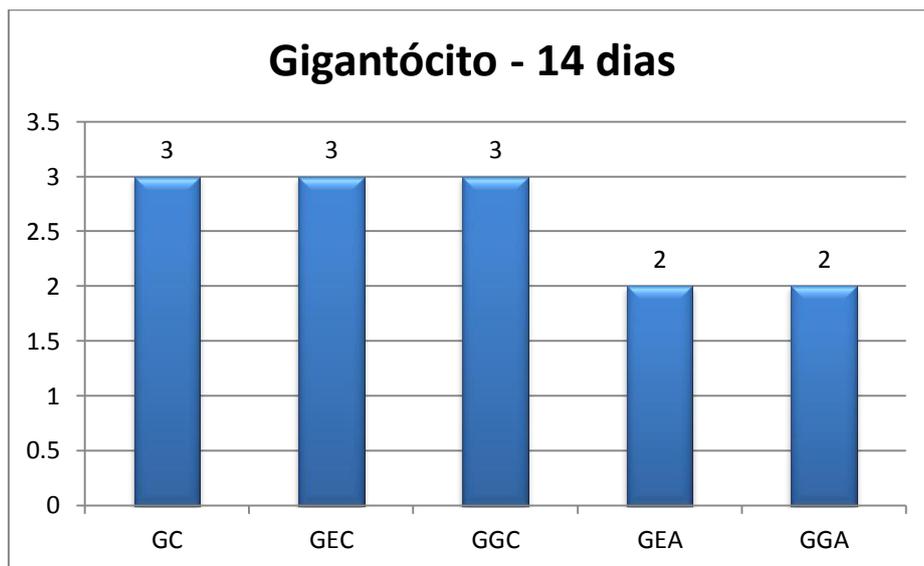


Figura 27 - Média de escore da infiltração de gigantócitos na avaliação microscópica junto à tela no 14º dia de eutanásia

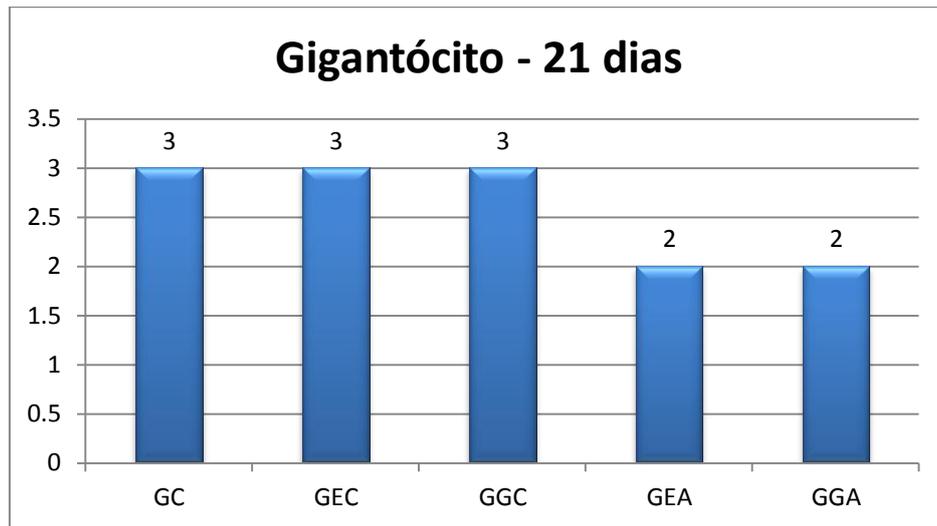


Figura 28 – Média de escore da infiltração de gigantócitos na avaliação microscópica junto à tela no 21º dia de eutanásia

Havendo diferença estatística nos seguintes intragrupos de cada um dos intergrupos:

- Controle GC com o embebido andiroba GEA e com gavagem andiroba GGA;
- Embebido copaíba GEC com embebido andiroba GEA e com gavagem andiroba GGA;
- Gavagem copaíba GGC com embebido andiroba GEA e com gavagem andiroba GGA.

O embebido andiroba GEA e a gavagem andiroba GGA foram os grupos que apresentaram menores infiltrações de gigantócitos.

3.2.4. Infiltração por linfócitos

Em relação à infiltração por linfócitos também não houve diferença entre intergrupos estudados (Figura 29, 30 e 31).

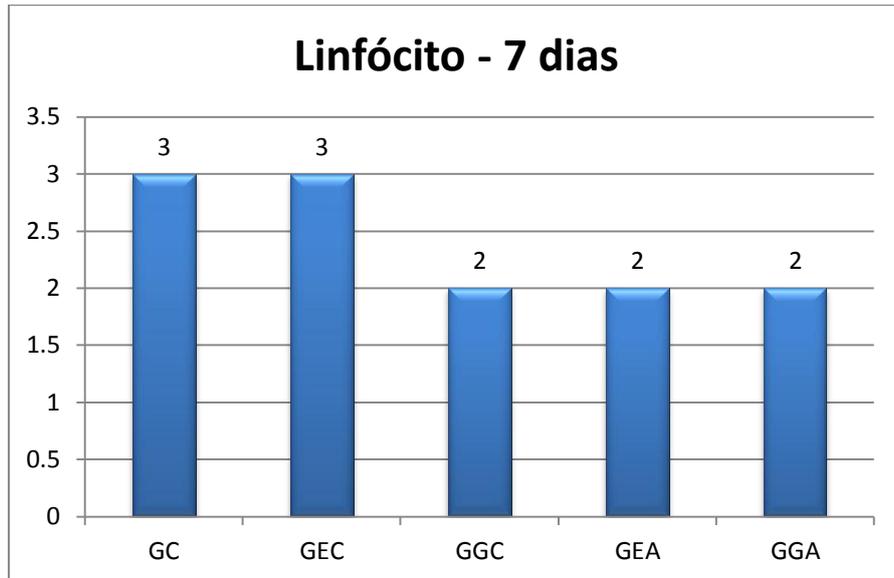


Figura 29 – Média de escore da infiltração de linfócitos na avaliação microscópica junto à tela no sétimo dia de eutanásia

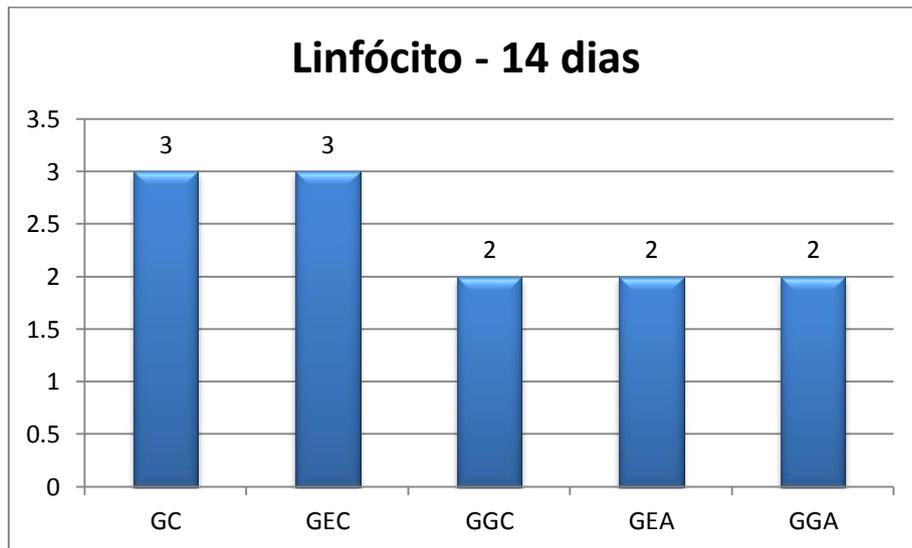


Figura 30 – Média de escore da infiltração de linfócitos na avaliação microscópica junto à tela no 14º dia de eutanásia



Figura 31 – Média de escore da infiltração de linfócitos na avaliação microscópica junto à tela no 21º dia de eutanásia

Porém havendo diferença estatística dos seguintes intragrupos em cada um dos intergrupos:

- Controle GC com os gavagem copaíba GGC, embebido andiroba GEA e gavagem andiroba GGA no sétimo, 14º e no 21º intergrupos;
- Embebido copaíba GEC com os gavagem copaíba GGC, embebido andiroba GEA e gavagem andiroba GGA somente do 14º intergrupo.

Os gavagem copaíba GGC, embebido andiroba GEA e gavagem andiroba GGA foram os intragrupos que apresentaram menores infiltrações por linfócitos.

3.2.5. Revestimento tecidual

Quanto à análise do revestimento tecidual da tela pela face intra-abdominal não houve diferença entre os intergrupos (Anexos 04, 05 e 06).

Houve diferença estatisticamente significativa entre os intragrupos em cada um dos intergrupos:

- Embebido copaíba GEC com o controle GC, com gavagem copaíba GGC, com embebido andiroba GEA e com gavagem andiroba GGA.

O grupo embebido copaíba GEC foi o intragrupo que apresentou revestimento por aderência intestinal e os outros grupos por tecido de granulação.

3.2.6. Área de necrose

A área de necrose foi diferente, estatisticamente significante, nos intergrupos estudados.

Foram observados:

- Aumento no embebido copaíba GEC no 14º dia e diminuição no 21º dia;
- Aumento no embebido andiroba no GEA 14º dia e diminuição no 21º dia.

Entre os intragrupos teve diferença estatisticamente significante no sétimo dia entre (anexo 07):

- Controle GC com gavagem copaíba GGC e com gavagem andiroba GGA;
- Embebido copaíba GEC com gavagem copaíba GGC e com gavagem andiroba GGA

No 14º dia entre os intragrupos (Anexo 08):

- Embebido copaíba GEC, com gavagem copaíba GGC e com gavagem andiroba GGA.

No 21º dia entre os intragrupos (Anexo 09):

- Controle GC com gavagem copaíba GGC e com gavagem andiroba GGA;
- Embebido copaíba GEC com gavagem copaíba GGC, com embebido andiroba GEA e com gavagem andiroba GGA.

A necrose foi observada com mais intensidade no intragrupo embebido copaíba em todos os intergrupos.

3.2.7. Formação de granuloma

Quanto à formação de granuloma não houve diferença entre os intergrupos estudados.

No sétimo dia houve diferença significativa entre os intragrupos (Anexo 10):

- Controle GC com embebido copaíba GEC;
- Gavagem copaíba GGC com embebido copaíba e com embebido andiroba GEA.

No 14º dia houve diferença significativa entre os intragrupos (Anexo 11):

- Embebido copaíba GEC com controle GC, com gavagem copaíba GGC e com embebido andiroba GEA.

No 21º dias diferença significativa entre os intragrupos (Anexo 12):

- Embebido copaíba GEC com controle GC, com gavagem copaíba GGC e com gavagem andiroba GGA.

O principal fato é que não houve formação de granuloma no intragrupo embebido copaíba GEC em nenhum dos intergrupos.

3.2.8. Fibrose local

Quanto à fibrose houve diferença estatisticamente significativa no intragrupo controle GC nos intergrupos, o qual não foi observado no sétimo e no 14º dia, aparecendo somente no 21º dia (Anexos 13, 14 e 15).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre intergrupos, sendo que em cada um dos períodos a diferença foi significativa nos intragrupos:

- Controle GC com embebido copaíba GEC e embebido andiroba GEA;
- Embebido andiroba GEA com gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA.

3.2.9. Fibras colágenas

Quanto à quantidade de fibras colágenas foi avaliada pela coloração do tricômio de Masson, e foram observados os seguintes resultados.

Houve diferença entre os intergrupos analisados, não foi observado colágeno no intragrupo embebido copaíba GEC em nenhum intergrupo e a maior quantificação foi observada nos intragrupos gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA no 14º e 21º dias.

No sétimo dias houve diferença estatística entre os intragrupos (Anexo 16):

- Embebido copaíba GEC com gavagem copaíba GGC e embebido andiroba GEA.

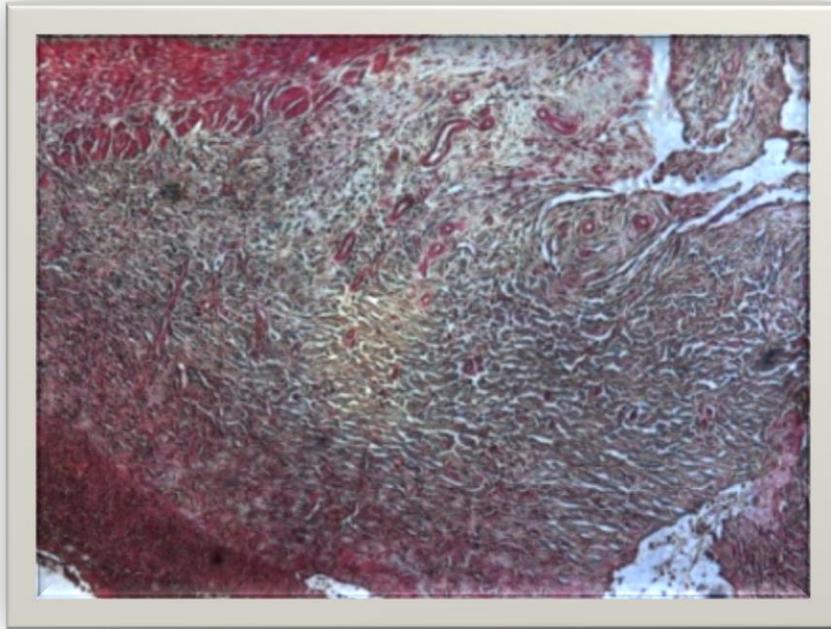


Figura 32 – Microscopia do intragrupo embebido copaíba GEC no sétimo dia, no qual, não se observa fibras colágenas, nem a presença de tela. Coloração por tricômio de Masson

No 14º dia houve diferença entre os intragrupos (Anexo 17):

- Embebido copaíba GEC com gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA;
- Embebido andiroba GEA com gavagem andiroba GGA.



Figura 33 – Microscopia do intragrupo gavagem copaíba GGC, no 14^o dia, com proliferação de fibras colágenas ao redor da tela. Coloração pelo tricômio de Masson

No 21^o dia houve diferença estatisticamente significativa entre os intragrupos (Anexo 18):

- Embebido copaíba GEC com controle GC, gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA;
- Embebido andiroba GEA com gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA.



Figura 34 – Microscopia do intragrupo gavagem andiroba GGA, no 21º dia, com proliferação de fibras colágenas ao redor da tela. Coloração pelo tricômio de Masson

4. DISCUSSÃO

4.1. A prótese

Existem diversos tipos de biomateriais para a cirurgia da hérnia (Dias 2009). O advento de materiais protéticos, telas das mais diversas composições, foi fundamental para melhora nos resultados técnicos da correção cirúrgica de defeitos congênitos ou adquiridos da parede abdominal. Conforme vários autores, dentre as próteses sintéticas atualmente disponíveis em nosso meio, a tela de polipropileno ainda é o material mais utilizado (Vaz 2007; Dias 2009; Araújo et al. 2010).

Contudo, tem indicações restritas, pois a colocação intraperitoneal destas próteses apresenta complicações, podendo cursar com formação de aderências, fístulas êntero-cutâneas (Gonzales et al. 2004; Demir et al. 2005) e até mesmo oclusão intestinal, sendo esta última, a complicação mais séria da formação de aderências.

A recente utilização de telas de dupla composição com as chamadas barreiras anti-aderências vem ao encontro de soluções a essas complicações, isto é, procura proporcionar adequada força tênsil aos tecidos, sem contudo, provocar a formação de aderências e efeitos deletérios (Burger et al. 2006).

Araújo et al. (2010), fizeram um levantamento bibliográfico nos bancos de dados *PubMed* e *Medline*, atualizados e com informações relevantes a respeito do uso de telas intra-abdominais para correção de defeito da parede abdominal e suas propriedades principais, concluindo que ainda não há consenso sobre qual é o melhor material a ser utilizados para a composição das próteses que devem ficar dispostas no interior da cavidade abdominal e em contato direto com vísceras. Estudos futuros associados ao acompanhamento clínico em longo prazo de casos selecionados permitirão responder esta questão.

Em estudos recentes Pundek et. al. (2010), estudaram as telas cirúrgicas de polipropileno/poliglecaprone e polipropileno/polidioxanona/celulose oxidada concluindo

que os resultados confirmaram a eficácia de ambas as telas na prevenção da formação de aderências firmes com os órgãos intra-abdominais, dados que coincidem com o estudo realizado por Araújo et. al. (2009). E, além disso, a tela de polipropileno/poliglicaprone estimula a cicatrização flexível, promove a elasticidade multidirecional, oferecendo à parede abdominal dinâmica e fisiologia normal.

4.2. A cicatrização

O processo cicatricial é comum a todas as feridas, independente do agente que a causou, é sistêmico e dinâmico e está diretamente relacionado às condições gerais do organismo. Os mecanismos da cicatrização em seqüência ordenada de eventos foram descritos por Carrel em 1910, e divididos posteriormente em cinco elementos principais: inflamação, proliferação celular, formação do tecido de granulação, contração e remodelação da ferida. Recentemente, Clark reclassificou esse processo em três fases divididas, didaticamente, em: fase inflamatória, fase de proliferação ou de granulação e fase de remodelação ou de maturação (Campos et al. 2007).

Na divisão de processo de reparo em três fases, são considerados, prioritariamente, os aspectos macroscópicos e histológicos predominantes em cada uma delas. Nessa forma de visão e descrição do processo, torna-se secundário o fato de que as características assumidas pela lesão, ao longo de sua evolução, resultam da sucessão ou sobreposição de eventos celulares e tissulares resultantes da ativação celular por mediadores químicos (Balbino et al., 2005).

4.2.1. Fase inflamatória

Esta fase se inicia imediatamente após a lesão, com a liberação de substâncias vasoconstritoras, principalmente tromboxana A₂ e prostaglandinas, pelas membranas celulares. O endotélio lesado e as plaquetas estimulam a cascata da coagulação. As plaquetas têm papel fundamental na cicatrização. Visando a hemostasia, essa cascata é iniciada e grânulos são liberados das plaquetas, as quais contêm fator de crescimento de transformação beta-TGF- β (e também fator de crescimento derivado de plaquetas [PDGF], fator de crescimento derivado dos fibroblastos [FGF], fator de crescimento epidérmico

[EGF], prostaglandinas e tromboxanas), que atraem neutrófilos à ferida. O coágulo é formado por colágeno, plaquetas e trombina, que servem de reservatório protéico para síntese de citocinas e fatores de crescimento, aumentando seus efeitos. Desta forma, a resposta inflamatória se inicia com vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, promovendo a quimiotaxia (migração de neutrófilos para a ferida) (Campos et al., 2007).

Os neutrófilos oriundos da circulação são as primeiras células a alcançarem a região inflamada, sendo os tipos celulares predominantes entre o primeiro e segundo dias. Sua função principal neste processo é a eliminação de possíveis microorganismos pela fagocitose (Balbino et al., 2005)

Os macrófagos migram para a ferida após 48-96 horas da lesão, e são as principais células antes dos fibroblastos migrarem e iniciarem a replicação. Tem papel fundamental no término do desbridamento iniciado pelos neutrófilos e sua maior contribuição é a secreção de citocinas e fatores de crescimento, além de contribuírem na angiogênese, fibroplasia e síntese de matriz extracelular, fundamentais para a transição para fase proliferativa (Campos et al., 2007).

4.2.2. Fase proliferativa

É a fase responsável pelo fechamento da lesão propriamente dito. Compreende: epitelização, que se iniciam horas após a lesão, com a movimentação das células epiteliais oriundas tanto da margem como de apêndices epidérmicos localizados no centro da lesão; fibroplasia e angiogênese, que se estruturam o chamado tecido de granulação responsável pela ocupação do tecido lesionado cerca de quatro dias após a lesão. Os fibroblastos produzem a nova matriz extracelular necessária ao crescimento celular enquanto os novos vasos carregam oxigênio e nutrientes necessários ao metabolismo celular local (Singer, Clark, 1999).

A epitelização ocorre precocemente. Se a membrana basal estiver intacta, as células epiteliais migram em direção superior, e as camadas normais da epiderme são restauradas em três dias. Se a membrana basal for lesada, as células epiteliais das bordas da ferida começam a proliferar na tentativa de restabelecer a barreira protetora (Campos et al., 2007).

A angiogênese é estimulada pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e é caracterizada pela migração de células endoteliais e formação de capilares, essencial para cicatrização adequada (Campos et al., 2007).

A parte final da fase proliferativa é a formação de tecido de granulação. Os fibroblastos e as células endoteliais são as principais células da fase proliferativa. Os fibroblastos dos tecidos vizinhos migram para a ferida, porém precisam ser ativados para sair do seu estado de quiescência. O fator de crescimento mais importante na proliferação e ativação dos fibroblastos é PDGF. Em seguida é liberado o TGF- β , que estimula os fibroblastos a produzirem colágeno tipo I e a transformar-se em miofibroblastos, que promovem a contração da ferida (Campos et al., 2007).

Entre os fatores de crescimento envolvido no processo cicatricial podem ser citados o PDGF, que induz a proliferação celular, a quimiotaxia e a síntese matricial; o fator epidérmico, que estimula a epitelização; o fator transformador alfa, responsável pela angiogênese e pela epitelização; o fator fibroblástico, que estimula a proliferação celular e angiogênese e o fator transformador beta, responsável pelo aumento da síntese matricial (Campos et al., 2007).

4.2.3. Fase de maturação ou remodelamento

A característica mais importante desta fase é a deposição de colágeno de maneira organizada, por isso é a mais importante clinicamente. O colágeno produzido inicialmente é mais fino do que o colágeno presente na pele normal, e tem orientação paralela à pele. Com o tempo, o colágeno inicial (colágeno tipo III) é reabsorvido e um colágeno mais espesso é produzido e organizado ao longo das linhas de tensão. Estas mudanças se refletem em aumento da força tênsil da ferida. A reorganização da nova matriz é um processo importante da cicatrização. Fibroblastos e leucócitos secretam collagenases que promovem a lise da matriz antiga. A cicatrização tem sucesso quando há equilíbrio entre a síntese da nova matriz e a lise da matriz antiga, havendo sucesso quando a deposição é maior. Mesmo após um ano a ferida apresentará um colágeno menos organizado do que o da pele sã, e a força tênsil jamais retornará a 100%, atingindo em torno de 80% após três meses (Broughton et al., 2006).

4.3. Aderências peritoneais

As aderências são um processo patológico da cicatrização peritoneal, caracterizadas como um feixe de tecido conjuntivo fibroso vascularizado e inervado que estabelece conexões entre superfícies peritoneais, visceral e parietal (Diamond, Freeman, 2001; Hammoud et al., 2004). Entre as principais causas de aderências estão a abrasão, a inflamação peritoneal, a isquemia, os agentes irritantes, a presença de corpos estranhos, o trauma, o tempo prolongado de pneumoperitônio e sangue na cavidade peritoneal (Cheong et al., 2001; Di Zerega, Campeau, 2001; Binda et al., 2003; Silva 2011).

A lesão do peritônio determina uma seqüência de eventos inflamatórios, caracterizados pelo aumento da permeabilidade vascular, migração e proliferação de células inflamatórias e formação de matriz de fibrina, a qual é gradualmente organizada e substituída por um tecido contendo fibroblastos, macrófagos, células mesoteliais e células gigantes (Canis et al., 2001). Apesar destes eventos, o processo de reparação peritoneal poderá evoluir para recuperação fisiológica (Kamel, 2010).

A formação de fibrina inicia-se com a ativação da cascata da coagulação na qual ocorre a conversão da protombina em trombina. Esta última atua na conversão do fibrinogênio em fibrina. A redução da ação dos ativadores do plasminogênio conduz a fibrinólise inadequada, permitindo a migração e a proliferação fibroblástica e provocando as aderências permanentes (Del Carlo et al., 1997; Silva 2011).

Boland, Weigel (2006) citaram que áreas isquêmicas incrementam a formação de aderências devido provavelmente à fibrina que permanece mais tempo no local lesado. As células mesoteliais participam do processo de cicatrização do peritônio por reepitelizarem a superfície peritoneal lesada. O tempo necessário para regeneração completa do peritônio após o trauma cirúrgico é em torno de oito a dez dias após a lesão (Kamel, 2010).

A melhor compreensão dos eventos fisiopatológicos e dos fatores envolvidos no processo de formação de aderências é crucial em qualquer tentativa de controlar esse fenômeno e suas graves conseqüências (Duron, 2007). Em humanos, há relatos de que as

aderências peritoneais ocorrem em 90% dos pacientes submetidos a grandes cirurgias abdominais. Já em estudos experimentais com ratos há relatos da ocorrência destas em 75% a 90% dos animais após implante de telas na cavidade abdominal (Diogo-Filho et al., 2004).

4.4. Uso de telas na reparação de defeitos abdominais

A biocompatibilidade é definida por Junge et al. (2012) como a propriedade do material implantado para exercer determinada função, com um grau desejado de incorporação nos tecidos hospedeiros sem acarretar respostas indesejáveis, locais ou sistêmicas. Mas, biocompatibilidade é basicamente determinada pela reação de corpo estranho que culmina em um processo inflamatório crônico. Laschke et al. (2005) salientaram que os materiais que constituem as telas desencadeiam uma variedade de respostas teciduais como inflamação, seroma e a formação de fístulas.

Para que uma tela cirúrgica seja considerada ideal para implantação, ela deve reunir as seguintes características de biocompatibilidade (Robinson et al., 2005):

- Ser forte o suficiente para suportar estresse fisiológico durante um longo período de tempo;
- Ser ajustável à anatomia da parede abdominal;
- Promover a formação de um forte tecido de sustentação;
- Não levar a formação de aderências e erosões viscerais;
- Não induzir reações alérgicas ou de corpo estranho;
- Resistir à infecção e
- Não ser carcinogênica.

De acordo com Falci F. (1997) e Minossi et al. (2010) nenhum produto possui todas as propriedades de uma tela ideal.

A correção de defeitos da parede abdominal com biomateriais sintéticos não é livre de complicações. O tipo de material, a sua gramatura e sua porosidade influenciam diretamente na quantidade e no tipo das aderências, na intensidade da reação inflamatória

e na consistência e organização tecidual do neoperitônio (Bellón et al., 2001; Araújo et al., 2010; Speranzini, Deustsch, 2010)

As telas absorvíveis são utilizadas principalmente para correção de defeitos na parede abdominal. Este biomaterial é substituído por uma camada de colágeno não suficientemente resistente para evitar a formação de hérnias recidivantes, mesmo quando apenas utilizadas para complementar o fechamento primário da ferida. As telas absorvíveis quando foram aplicadas em contato direto com o intestino não resultaram em fístulas (Robinson et al., 2005).

As telas compostas são aquelas formadas por material inabsorvível revestido em uma das suas faces com material antiaderente e absorvível. Minimizam a formação das aderências quando usadas para correção de defeitos da parede abdominal. Neste caso, o material absorvível deve perdurar por no mínimo uma semana, que é o período de formação das aderências (Burger et al., 2006).

4.5. Telas de polipropileno de baixa e alta gramatura

As telas de polipropileno de alta gramatura, isto é, aquelas que apresentam peso maior do que $40\text{mg}/\text{m}^2$, podem estar relacionadas ao desconforto abdominal, infecção e fístulas (Klosterhalfen et al., 2005; Araújo et al., 2010). Com a finalidade de minimizar tais complicações a área da superfície deste material e o peso foram diminuídos de acordo com as necessidades do tecido receptor. Esta reestruturação permitiu nomear estes biomateriais como de baixa gramatura, com peso abaixo de $40\text{mg}/\text{m}^2$ e poros acima de 1mm. A utilização destas telas iniciou-se a partir de 1998 e, desde então, a sua superioridade em relação às telas de alta gramatura tem sido demonstrada (Junge et al., 2012).

A porosidade do material está fortemente relacionada à colonização celular e à reação inflamatória, fatores importantes para a integração do biomaterial aos tecidos. As telas com poros estreitos induzem discreta colonização celular e à reação inflamatória intensa nos tecidos receptores, com destacada formação de aderências. Estes materiais tendem a ser encapsulados e não infiltrados pelos tecidos. Contrariamente, as telas

macroporosas permitem menor reação de corpo estranho e maior migração de macrófagos, fibroblastos, fibras de colágeno e vasos sanguíneos, o que promove a sua integração aos tecidos, sem a formação de cápsula fibrosa (Araújo et al., 2010). Além disso, estas telas com poros largos são mais leves e têm maior flexibilidade, provocando menor desconforto quando aplicada à parede abdominal em pacientes humanos (Klosterhalfen et al., 2005; O'Dwyer et al., 2005).

4.6. Poliglecaprone

O poliglecaprone 25 é um biomaterial sintético absorvido por hidrólise quando em contato com o tecido animal. Este material é empregado na confecção de fios de suturas. Quando estes fios são aplicados durante as suturas desencadeiam mínimas complicações, com resultados estéticos excelentes e pequena reação tecidual (Okamoto et al., 2003; Ribeiro et al., 2005).

A associação da tela de polipropileno aos filamentos do poliglecaprone permite a minimização das complicações decorrentes da tela de polipropileno clássica. O componente absorvível da tela (poliglecaprone) ajuda a manter a estrutura rígida das fibras do polipropileno, tornando sua manipulação intra-operatória mais fácil. Uma rede tridimensional de colágeno é então formada na trama da tela (Ribeiro et al., 2005; Binnebösel et al., 2010). Este tipo de tela foi avaliado por Holzheimer (2004) em pacientes humanos portadores de hérnia inguinal. Após o implante, a maioria dos pacientes relatou ausência de dor ou dor leve e apenas dois pacientes relataram sentir dor intensa (Silva 2011).

Binnebösel et al. (2010) compararam a reação tecidual provocada pelas telas de alta gramatura de polipropileno e a tela de alta gramatura de polipropileno entrelaçadas com poliglecaprone na reparação de hérnias incisionais experimentais em chinchilas. A avaliação histológica aconteceu aos 60 dias após o implante, na interface da malha com os tecidos hospedeiros, e ambas as telas induziram a formação típica de granuloma de corpo estranho, sendo que o processo inflamatório foi acompanhado por pronunciada fibrose. O granuloma de corpo estranho na face voltada para parede abdominal foi significativamente

maior nos implantes quando o material utilizado era a tela de polipropileno de alta gramatura (Silva 2011).

Bellón et al. (2007) compararam a tela de polipropileno da baixa gramatura entrelaçada por poliglecaprone a outros tipos de telas, na correção de defeitos da parede abdominal em coelhos. Esta tela mista provocou aderências discretas à moderada nas amostras avaliadas em relação às outras que foram intensas.

Silva (2011) avaliou a formação de aderências da parede abdominal após implantação da tela de polipropileno de alta e de baixa gramatura revestida com filme de poliglecaprone na parede abdominal de ratos e concluiu que a tela de polipropileno de baixa gramatura associada ao filme de poliglecaprone foi melhor que a tela de polipropileno clássica por apresentar um maior número de critérios de biocompatibilidade e sem aderências viscerais na superfície da tela.

4.7. Plantas medicinais

4.7.1. Utilização medicinal do óleo de copaíba

Óleo resina, extraído da copaibeira (*Copaifera reticulata*), recebe indicação da medicina tradicional, para inúmeras finalidades, das mais diferentes naturezas, e tem sido há vários anos matéria de vários estudos, visando comprová-las ou adaptá-las a novas terapias. No ano de 1972, o *Food and Drug Administration*, órgão americano regulamentador de drogas, aprovou o óleo de copaíba, após ser submetido a testes de sensibilização e irritação, com uso de 25 voluntários, obtendo-se resultado negativo para ambos os testes (Veiga Junior, Pinto, 2002).

As principais propriedades terapêuticas citadas são: a atividade antiinflamatória (Maciel et al. 2002; Vieira, 2004; Araújo Júnior et al. 2005; Brito et al. 2005; Freire et al. 2006; Ramos 2006), que tem como principais componentes responsáveis os hidrocarbonetos, sesquiterpênicos, especialmente o β -bisaboleno e β -cariofilileno (Veiga Júnior, Pinto, 2002; Veiga Júnior et al., 2005; Ramos, 2006), ação cicatrizante (Brito et al., 2000; Maciel et al. 2002; Veiga Júnior, Pinto, 2002; Araújo Júnior et al. 2005, Brito et al.,

2005; Veiga Júnior et al., 2005; Ramos, 2006), potencial anti-séptico (Maciel et al., 2002; Veiga Júnior, Pinto, 2002; Veiga Júnior et al., 2005; Ramos, 2006), antitumoral (Maciel et al., 2002; Veiga Junior, Pinto, 2002; Araújo et al., 2005; Veiga Junior et al., 2005; Freire et al., 2006), antibacteriano (Veiga Junior, Pinto, 2002; Veiga Junior et al., 2005; Freire et al., 2006; Pieri, 2007), expectorante (Brito et al., 2000; Maciel et al., 2002; Brito et al., 2005; Freire et al., 2006; Ramos, 2006), diurético (Maciel et al., 2002; Freire et al., 2006) e analgésico (Veiga Junior, Pinto 2002).

O óleo de copaíba tem sido utilizado por mais de 500 anos na medicina tradicional popular, com uma grande diversidade de aplicações. Alguns trabalhos têm sido realizados com o objetivo de estabelecer um método de extração do óleo não prejudicial à planta e determinar a composição deste. Algumas outras pesquisas têm se direcionado para a comprovação das atividades medicinais atribuídas ao óleo e a indicação científica desta à terapêutica de várias doenças. Porém, levando em consideração as diversas indicações, estes estudos têm-se apresentado ainda restritos e escassos. Muitos outros devem ainda ser direcionados às importantes atividades descritas, tais como antitumoral, antiinflamatória, antimicrobiana contra uma grande diversidade de microorganismos e cicatrizante sobre diferentes tecidos do corpo. Ainda aponta-se também a possibilidade de estudar as atividades das diferentes frações componentes do óleo, o que se reverteria na criação de alternativas terapêuticas para muitas patologias humanas e animais (Pieri et al., 2009).

O óleo de copaíba é muito utilizado popularmente como antiinflamatório e cicatrizante e sabe-se que esta ação é devido à presença de diterpenos em sua composição; porém, de acordo com a literatura pesquisada, não se sabe ao certo seu mecanismo de ação (Brito et al., 2000).

Estudos demonstram que sesquiterpenos e diterpenos, encontrados em diferentes espécies de plantas, agem inibindo substâncias presentes na via dos leucotrienos, bem como substâncias presentes na via prostaglandina (Bermejo et al., 2002; Shin et al., 2005; Wube et al., 2006)

4.7.2. O óleo de andiroba

O óleo de andiroba é composto de oleína e palmitina e menores proporções de glicerina. As amêndoas contêm: lipídios, fibras, minerais e ácidos graxos do óleo. Revilla (2000) e Sampaio (2000) relataram a seguinte composição: umidade 40,2%, proteína 6,2%, gordura 33,9%, fibra bruta 12%, cinzas 1,8% e carboidratos 6,1%.

A semente de andiroba produz um óleo com propriedades medicinais muito comercializados na Amazônia. Sua industrialização teve origem na cidade de Cametá, Estado do Pará, sendo que na década de 70 teve demanda de até 350 toneladas/ano para exportação entre a Europa e EEUU (Shanley et al., 1998).

O óleo de andiroba (*Carapa* sp.) também é utilizado como repelente de insetos e apresenta propriedade antiinflamatória (Freire et al. 2006).

Em estudo realizado por Costa-Silva et al. (2007), verificou-se que a utilização do óleo de andiroba não traz nenhum efeito tóxico sobre a gravidez.

Já Penido et al. (2006), investigando as propriedades antiinflamatórias de frações derivadas de tetranortiterpenóides naturais isolados de sementes da *Carapa guianensis* em artrite induzida em comundongos, relataram um importante efeito antiinflamatório da andiroba.

Além dos efeitos antiinflamatórios, antialérgicos e analgésicos comprovados, a andiroba tem resultados significativos no processo de cicatrização de feridas chegando a apresentar 99% de redução na área de feridas, maior força de ruptura e presença precoce de paraepitelização, bem como o significativo aumento de hidroxiprolina e do tecido de granulação, quando comparada com controle (Brito et al., 2001; Nayak et al., 2010).

Diversas pesquisas demonstraram que triterpenos e limonóides, substâncias ativas presentes no óleo de andiroba, agem inibindo a COX-2, enzima responsável pela conversão do ácido aracdônico para a via das prostaglandinas, porém o seu eixo de mecanismo é desconhecido (Dias et al., 2000; Shin et al., 2005).

4.8. A Pesquisa

A crescente utilização do óleo de copaíba e do óleo de andiroba pela população e também no meio científico, associada à carência de trabalhos experimentais que respaldem a sua utilização, suscitou o interesse por um estudo mais aprofundado relacionado com efeitos destas plantas medicinais, utilizada principalmente no tratamento empírico de processos inflamatórios que foi proposto também por Souza Júnior et al. (2002).

Nesse sentido, foram analisados os efeitos das plantas medicinais da Amazônia, copaíba (*Copaifera reticulata*, Ducke) e andiroba (*Carapa* sp), visto que os seus efeitos antiinflamatórios e cicatrizantes, são comprovados na literatura (Brito et al., 2000; Brito et al., 2001; Maciel et al. 2002; Veiga Júnior, Pinto, 2002; Araújo Júnior et al. 2005, Brito et al., 2005; Veiga Júnior et al., 2005; Ramos, 2006; Nayak et al., 2010).

A prótese escolhida foi de polipropileno entrelaçada com poliglecaprone, por ser atual, de baixa gramatura, com macroporosidade, e considerando que ainda há poucos estudos comparativos (Ultrabo et al., 2012).

Nesta pesquisa experimental, a correção do defeito produzido em parede abdominal com tela de polipropileno/poliglecaprone, sob os efeitos do óleo de copaíba e do óleo de andiroba foi o estudo escolhido para avaliar a cicatrização e as aderências intraperitoneais.

A anestesia utilizada foi a combinação de ketamina e xilazina intraperitoneal, rotineiramente utilizada no Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade Estadual do Pará. Esta associação em dose adequada fornece boa anestesia por até 30 a 40 minutos, tempo suficiente para a realização da lesão e a sua reparação, método semelhante utilizado também no estudo realizado por Ultrabo et al. (2012).

Nenhum animal apresentou hematoma no local da implantação da tela, a união entre as bordas da tela e da parede abdominal foram totalmente cicatrizadas; além disso os animais não apresentaram infecção local, fístula ou herniação no período pós-operatório estudado. Resultados semelhantes encontrados nos trabalhos realizados por Pundek et al. (2010) e por Ultrabo et al. (2012). Isto demonstra que o óleo de copaíba e de andiroba não

interferiram no processo de cicatrização com intensidade suficiente para causar alterações clínicas precoces.

As aderências acontecem após trauma cirúrgico associado com a presença de um corpo estranho inibindo a atividade do ativador de plasminogênio; esta inibição acarreta uma fibrinólise reduzida e o aumento de depósitos de fibrina (de Virgílio et al., 1999; Alimoglu et al., 2003; Diogo-Filho et al., 2004; Ricciardi et al., 2012).

Desse modo, ao realizar um procedimento cirúrgico e reparo da parede abdominal, uma das complicações possíveis é a dor pós-operatória, tratada geralmente com a utilização de antiinflamatórios não esteróides; contudo, o seu uso deve ser cauteloso, visto que estes medicamentos podem prejudicar o processo de cicatrização e gerar complicações (Tognini et al., 1998; Tognini et al., 2000; Kyriakidis et al., 2011).

Na presente pesquisa, foram estudados e encontrados macroscopicamente aderências em todos os animais estudados, sendo que o grupo da gavagem copaíba GGC apresentou menos aderências no sétimo dia, ficando este fato mais evidente no 14^o e no 21^o dias em relação aos outros grupos.

No sétimo dia, o grupo gavagem copaíba GGC apresentou menos aderências e sendo este fato estatisticamente significativo em relação ao grupo controle GC e ao grupo embebido copaíba GEC. Além disso, o grupo embebido copaíba GEC apresentou mais aderências em relação aos outros grupos.

No 14^o e no 21^o dias, o grupo gavagem copaíba GGC e o grupo gavagem andiroba GGA apresentaram menos aderências sendo este fato estatisticamente significativo em relação aos grupos controle GC, embebido copaíba GEC e embebido andiroba GEA. Além disso, o grupo controle GC apresentou mais aderências.

Assim, nossos resultados demonstraram que, com a copaíba e a andiroba por via oral, a formação de aderências intraperitoneais foi menor em relação aos outros grupos estudados, com uma melhora progressiva no 14^o e 21^o dia. Este fato provavelmente ocorreu devido ao óleo de copaíba e ao óleo de andiroba, administrados por gavagem, terem modulado a resposta inflamatória sistêmica, diminuindo a agressão entre a serosa

parietal e visceral, reduzindo assim a formação de aderências. Simões et al.(2010), em sua pesquisa já havia referido o mesmo em relação à aplicação tópica de glicocorticóides e aderências intraperitoneais.

Em relação aos grupos embebido copaíba GEC e embebido andiroba GEA, devido ao efeito irritativo local e a não absorção completa dos óleos pelo peritônio, e corroborando com o estudo experimental realizado por Souza Júnior et al. (2002), esperava-se que estes grupos poderiam apresentar uma quantidade maior de aderências intraperitoneais.

Pundek et al. (2010) estudaram e avaliaram a tela de polipropileno/poliglicaprone quanto às aderências com 15 e 30 dias de pós-operatório, sem uso de substâncias e encontraram aderências discretas e moderadas, segundo a sua classificação de avaliação. Relataram que deveria haver uma barreira visceral entre a tela e as alças intestinais que durasse no mínimo uma semana, pois este seria o período de formação das aderências.

Será que esse efeito barreira entre a tela e as alças intestinais deve ser produzido apenas por uma substância no local de implante? Ou a utilização de substâncias por via sistêmica, como os óleos estudados, não possibilitaria uma melhor terapia, pois haveria uma menor quantidade de corpo estranho na ferida cirúrgica com um melhor controle sobre a dose a ser utilizada?

Microscopicamente todos os animais estudados apresentaram resposta inflamatória aguda, caracterizadas pela presença de edema, congestão vascular e infiltrado predominantemente de neutrófilos e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados nos três períodos.

A infiltração de macrófagos foi mais evidente no grupo embebido copaíba GEC e no embebido andiroba GEA, nos três períodos estudados, fato este, devido à presença de óleo de copaíba e do óleo de andiroba na cavidade intraperitoneal, além do seu efeito corrosivo, mas com menos intensidade no embebido andiroba GEA. Isto se deve possivelmente a uma ampliação da resposta inflamatória para tentar neutralizar a presença de óleos no local, sendo o óleo de copaíba mais irritante que o óleo de andiroba.

Quanto aos grupos gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA, foram os grupos que apresentaram menos infiltração de macrófagos, possivelmente devido ao seu efeito antiinflamatório e modulação da resposta inflamatória sistêmica, sendo este fato estatisticamente significativo em relação aos grupos controle GC, embebido copaíba GEC e embebido andiroba GEA.

A infiltração de gigantócitos foi observada com menos intensidade nos grupos embebido andiroba GEA e gavagem andiroba GGA em todos os períodos estudados, possivelmente devido ao óleo de andiroba modular a resposta inflamatória e à reação ao corpo estranho, diminuindo assim a proliferação de gigantócitos no local, tanto por via gavagem ou por embebedimento.

Os grupos que apresentaram menores infiltrações de linfócitos foram gavagem copaíba GGC, embebido andiroba GEA e gavagem andiroba GGA, possivelmente devido à ampliação da resposta inflamatória na tentativa de neutralizar a presença de corpo estranho local.

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao revestimento tecidual intraperitoneal nos três períodos estudados. Em cada período, o grupo embebido copaíba GEC foi o que apresentou revestimento por aderência intestinal e os outros grupos, revestimento por tecido de granulação. Este fato foi ao efeito corrosivo local que o óleo apresentou.

O efeito corrosivo do óleo de copaíba foi identificado pelo estudo de Botelho et al. (2010) onde, após a administração de altas doses de óleo de copaíba por via oral, foram identificadas úlceras gástricas e no ceco, locais onde o alimento permanece mais tempo, mostrando este efeito deletério do óleo. Assim, ao embeber a tela com o óleo de copaíba, é possível presumir que a tela seja inicialmente degradada e que, após a sua implantação na parede abdominal, seja rapidamente degradada tanto pelo óleo quanto pela resposta inflamatória do organismo.

A área de necrose foi observada com mais intensidade no grupo embebido copaíba GEC nos três períodos estudados, correspondendo também à formação de granuloma que foi ausente neste grupo. O efeito corrosivo também deve ter sido responsável pela maior

zona de necrose apresentada no grupo embebido copaíba GEC e este efeito não só deve prejudicar a cicatrização da parede abdominal, pelo aumento da resposta inflamatória, como eventualmente lesar órgãos próximos, embora este fato não tenha ocorrido no presente estudo.

Os grupos gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA foram os grupos que apresentaram melhora da quantidade de zonas de necrose nos três períodos estudados, além de apresentar diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle GC e embebido copaíba GEC, evidenciando que o óleo de copaíba e de andiroba via gavagem (sistêmica), ao modularem a resposta inflamatória (Rodrigues et al., 2008), minimizaram o dano celular causado pela resposta tipo corpo estranho.

Quanto à ausência de granuloma no grupo embebido copaíba GEC este fato pode ter ocorrido devido ao desaparecimento dos fragmentos da tela, que não foi identificada na análise microscópica, possivelmente em decorrência do efeito corrosivo do óleo de copaíba sobre a tela, destruindo a mesma e não estimulando portanto, uma resposta do tipo corpo estranho.

A fibrose foi observada com mais intensidade no grupo embebido andiroba GEA nos três períodos estudados e com menos intensidade no grupo controle GC, gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA.

O processo fibrótico identificado no grupo embebido copaíba GEC, deve ter ocorrido não só pelo poder corrosivo do óleo de copaíba, que deve ter lesado várias áreas ao redor da tela, como também devido ao fato de não ter sido totalmente absorvido, criando irritação química do peritônio, acarretando depósitos de fibrina e formação de aderências abdominais que foram identificadas neste estudo.

No grupo embebido andiroba GEA, a zona de fibrose foi maior devido principalmente ao aumento da quantidade de corpo estranho que juntamente com a quantidade de macrófagos deve ter causada a produção de fibrinas e apresentado maior área de fibrose e aderências (Ferrante et al., 2012).

Quanto à quantificação das fibras colágenas não foi observada no grupo embebido copaíba GEC em nenhum dos períodos estudados. Este fato pode corresponder à uma resposta inflamatória aguda, representada pela intensidade da necrose de liquefação, onde o processo de regeneração somente será iniciado após o término desta resposta inflamatória inicial.

Os grupos gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA apresentaram maior ou igual quantidade de fibras colágenas em relação ao grupo controle GC, demonstrando que o óleo de copaíba melhorou a cicatrização da parede abdominal e que os óleos de copaíba e de andiroba não interferiram no processo de cicatrização de feridas.

Quanto ao grupo embebido andiroba GEA, apresentou diminuição de fibras colágenas no decorrer do estudo, indicando assim um prejuízo no processo de cicatrização neste grupo.

O estudo verificou que o óleo de copaíba e de andiroba, administrados por via gavagem, apresentaram efeitos na resposta imune do organismo dos ratos, através dos seus princípios ativos sesquiterpenos e diterpenos, da copaíba e limonóides e triterpenos da andiroba, apesar de não poder determinar com exatidão os mecanismos através do qual eles atuaram, sendo necessária a realização de novos estudos, que busquem identificar e compreender esses mecanismos, estimulando para isso, pesquisas que possam isolar os princípios ativos desses óleos que poderão, no futuro, gerar novos fármacos.

Esta é uma pesquisa experimental preliminar, que visou contribuir para um melhor conhecimento dos efeitos do óleo de copaíba e do óleo de andiroba na utilização de tela em defeitos da parede abdominal. Estudos de cicatrização com a utilização da tela de polipropileno/poliglicaprone ainda são recentes. Isto dificulta a comparação dos dados obtidos no presente estudo com a literatura. São necessários estudos para avaliações em longo prazo, comparação e discussão com evidências sobre o assunto, possibilitando um maior conhecimento para a utilização materiais e medicamentos, como propõe também Pundek et al. (2010).

4.9. Considerações finais

Na presente pesquisa foi observado que todos os grupos estudados apresentaram uma reação inflamatória aguda normal sob os efeitos das plantas medicinais, com menor número de aderências intraperitoneais em relação ao grupo controle GC, sendo este fato mais evidente nos grupos gavagem copaíba GGC e gavagem andiroba GGA, inclusive com a proliferação precoce das fibras colágenas. Os grupos embebido copaíba GEC e embebido andiroba GEA demonstraram um efeito corrosivo, com reação do tipo corpo estranho, possivelmente pela presença do óleo não absorvido no local da implantação da tela. Este efeito foi evidente no grupo embebido copaíba GEC, com necrose local, infiltração de macrófagos, gigantócitos, linfócitos, fibrose e com ausência de granuloma e de colágeno.

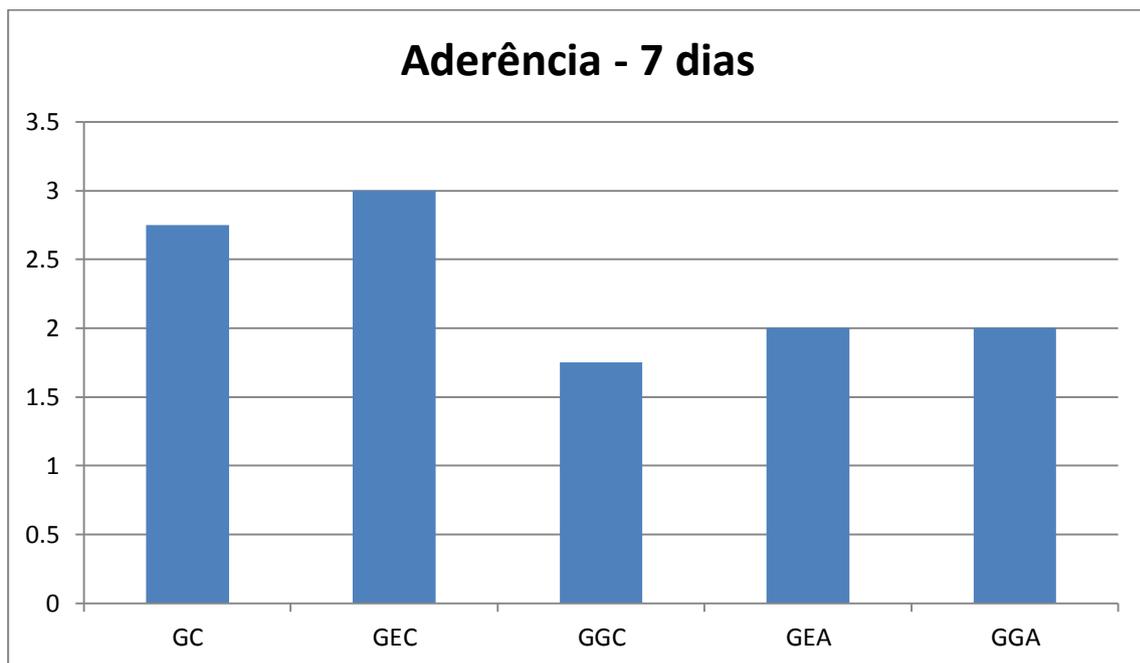
5. CONCLUSÃO

Os óleos de copaíba e andiroba administrados por gavagem apresentaram uma modulação da resposta inflamatória, comprovado pela diminuição da quantidade de aderências, sem, no entanto, prejudicar o processo de cicatrização. Os óleos abreviaram, também, o processo de formação de fibras colágenas.

Contudo, quando administrados por via embebimento, apresentaram prejuízo no processo de cicatrização abdominal, sendo que o óleo de copaíba apresentou efeito corrosivo na tela.

6. ANEXOS

		Aderência	7°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
3	3	2	2	2
3	3	1	1	2
3	3	2	3	2
2	3	2	2	2



Teste de Kruskal-Wallis
 $p > 0,0183$

Controle GC e Gavagem Copaíba GGC: $p = 0,048$

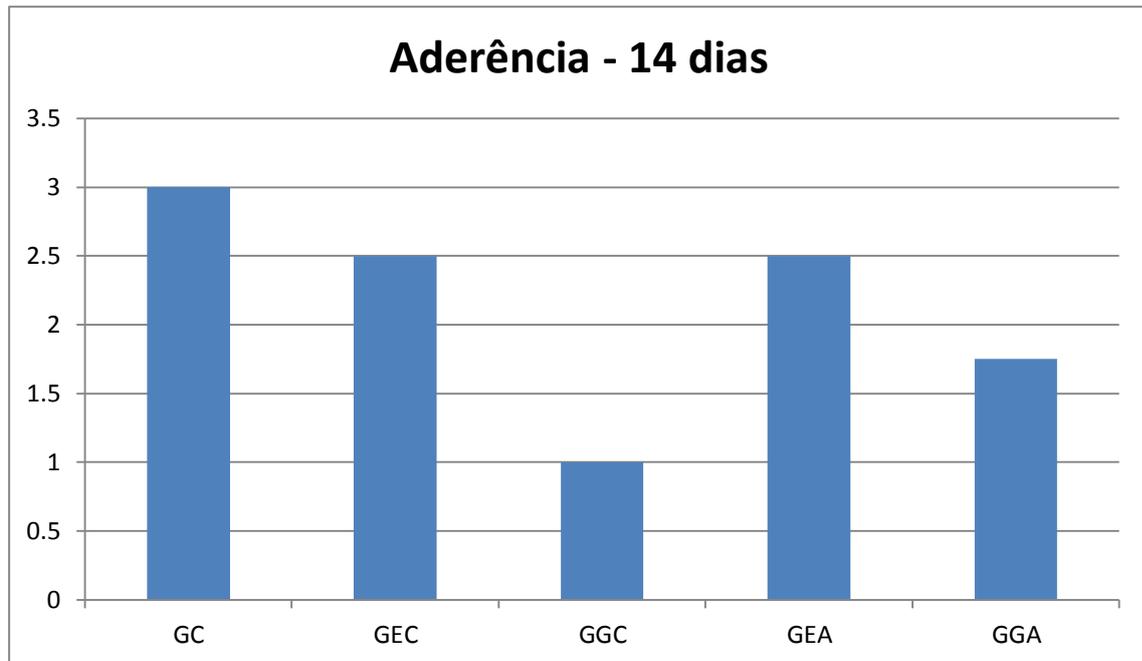
Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p = 0,0121$

Embebido Copaíba GEC e Embebido Andiroba GEA: $p = 0,0486$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Andiroba GGA: $p = 0,0314$

Anexo 01 – Tabela e gráfico da observação macroscópica da aderência intra peritoneal no sétimo dia de eutanásia dos intergrupos.

Controle	Emb Copaíba	Aderência		14°d	
		Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba	
4	2	1	1	2	
4	2	1	3	2	
2	3	1	3	2	
2	3	1	3	1	



$p < 0,034$

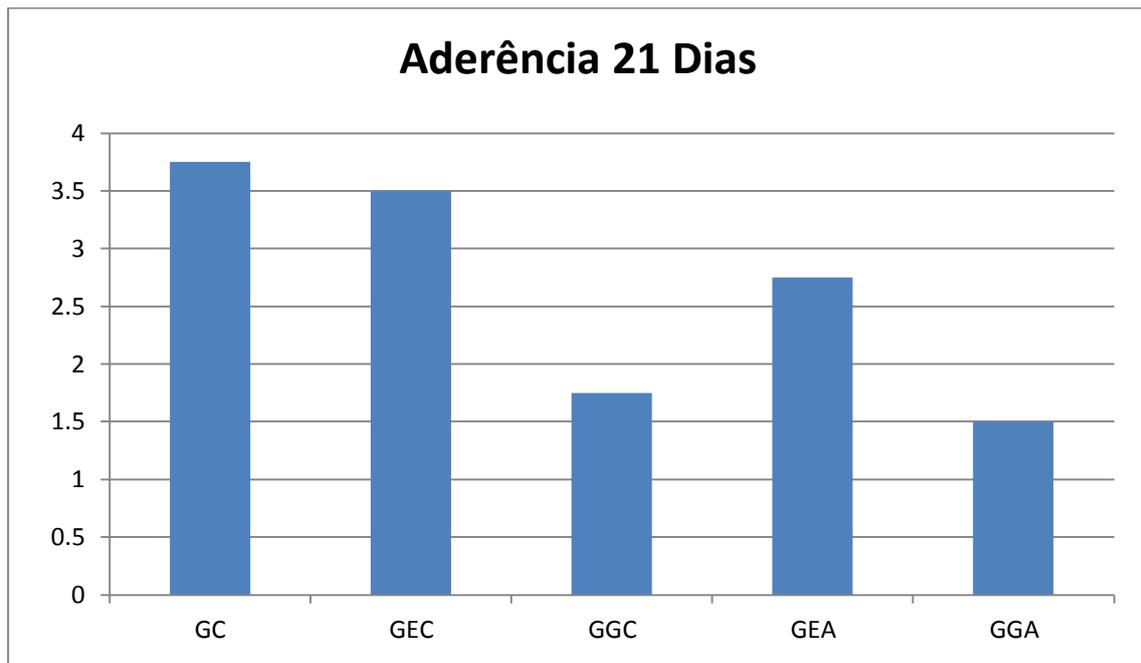
Controle GC e Gavagem Copaíba GGC: $p = 0,0072$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p = 0,0232$

Gavagem Copaíba GGC e Embebido Andiroba GEA: $p = 0,025$

Anexo 02 – Tabela e gráfico da observação macroscópica da aderência intra peritoneal no 14º dia de eutanásia dos intergrupos.

Controle	Emb Copaíba	Aderência		21ºd
		Gav Copaíba	Emb Andiroba	
4	4	1	3	1
4	4	2	3	1
3	3	2	3	3
4	3	2	2	1



$p < 0,0076$

Controle GC e Gavagem Copaíba GGC: $p = 0,0086$

Controle GC e Gavagem Andiroba GGA: $p = 0,0055$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba: $p = 0,0232$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Andiroba GGA: $p = 0,0155$

Anexo 03 – Tabela e gráfico da observação macroscópica da aderência intra peritoneal no 21º dia de eutanásia dos intergrupos.

		Revestimento	7°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
1	2	1	1	1
1	2	1	1	1
1	2	1	1	1
1	2	1	1	1



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0008$

Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0168$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p=0,0168$

Embebido Copaíba GEC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0168$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0168$

Anexo 04 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica do revestimento tecidual da tela pela face intra peritoneal, no sétimo dia de eutanásia dos intergrupos

		Revestimento	14°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
1	2	1	1	1
1	2	1	1	1
1	2	1	1	1
1	2	1	1	1



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0008$

Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0168$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p=0,0168$

Embebido Copaíba GEC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0168$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0168$

Anexo 05 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica do revestimento tecidual da tela pela face intra peritoneal, no 14º dia de eutanásia dos intergrupos

		Revestimento	21°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
1	2	1	1	1
1	2	1	1	1
1	2	1	1	1
1	2	1	1	1



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0008$

Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0168$

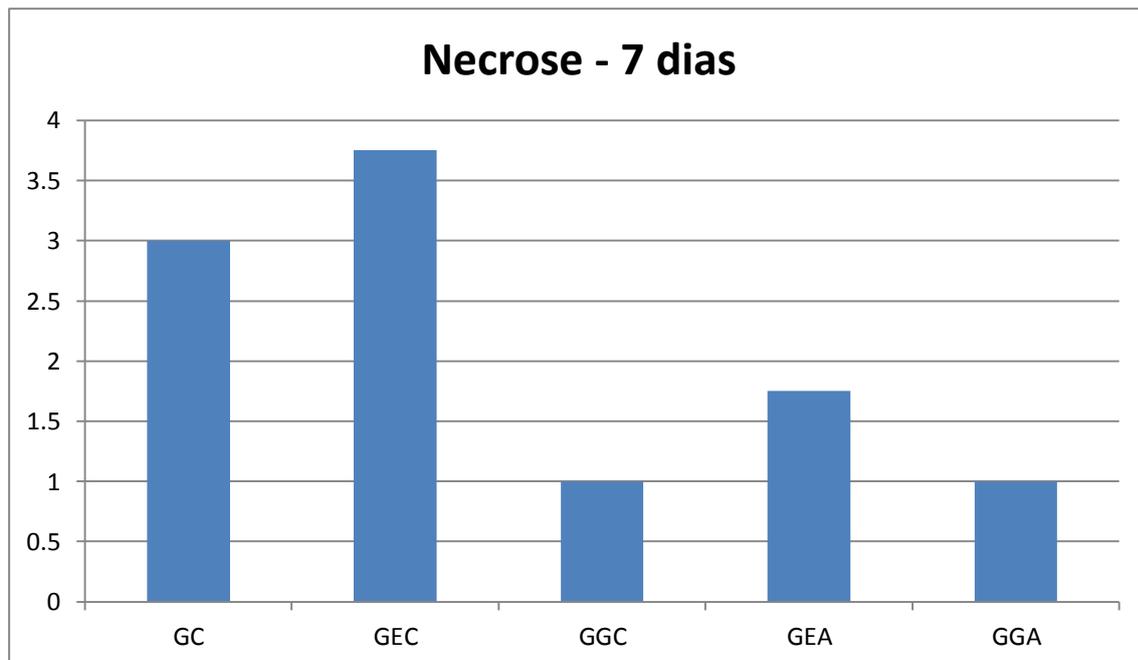
Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p=0,0168$

Embebido Copaíba GEC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0168$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0168$

Anexo 06 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica do revestimento tecidual da tela pela face intra peritoneal, no 21º dia de eutanásia dos intergrupos

		Necrose	7°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
2	4	1	2	1
2	3	1	2	1
4	4	1	1	1
4	4	1	2	1



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0025$

Controle GC e Gavagem Copaíba GGC: $p=0,0168$

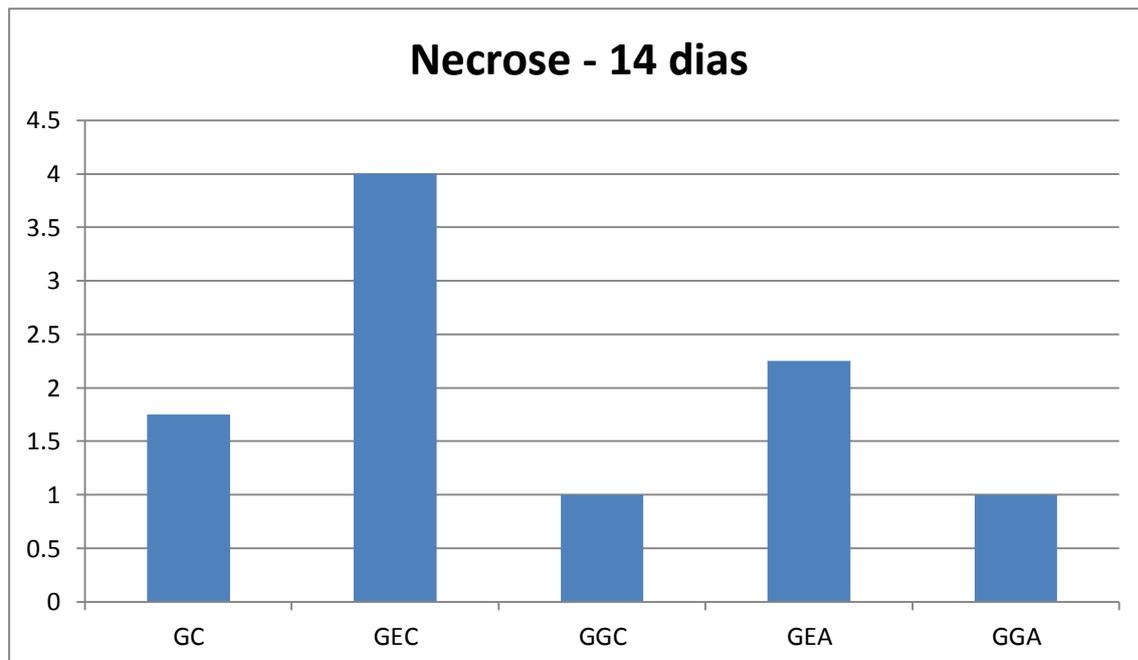
Controle GC e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0168$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p=0,034$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0034$

Anexo 07 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da necrose tecidual, no sétimo dia de eutanásia dos intergrupos

		Necrose		14°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba	
1	4	1	1	1	
1	4	1	4	1	
2	4	1	2	1	
3	4	1	2	1	



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0069$

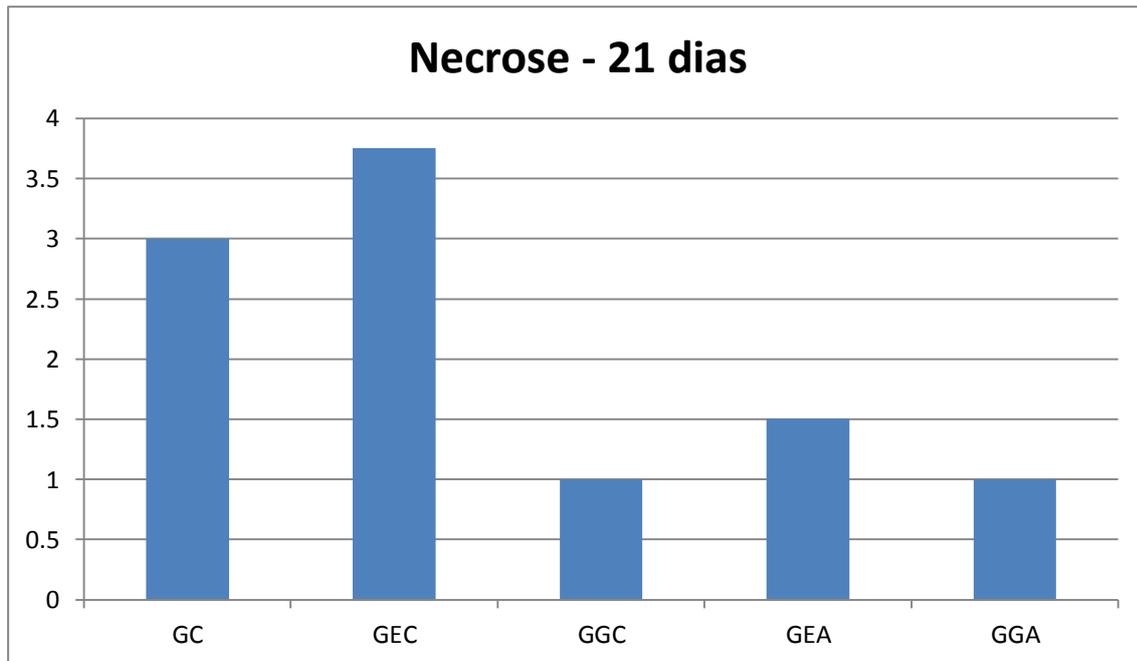
Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0558$

*Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p=0,0041$

*Embebido Copaíba GEC e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0041$

Anexo 08 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da necrose tecidual, no 14º dia de eutanásia dos intergrupos

Controle	Emb Copaíba	Necrose		21°d	
		Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba	
4	3	1	2	1	
4	4	1	2	1	
2	4	1	1	1	
2	4	1	1	1	



Teste de Kruskal-Wallis
p=0,0029

Controle GC e Gavagem Copaíba GGC: p=0,0198

Controle GC e Gavagem Andiroba GGA: p=0,0198

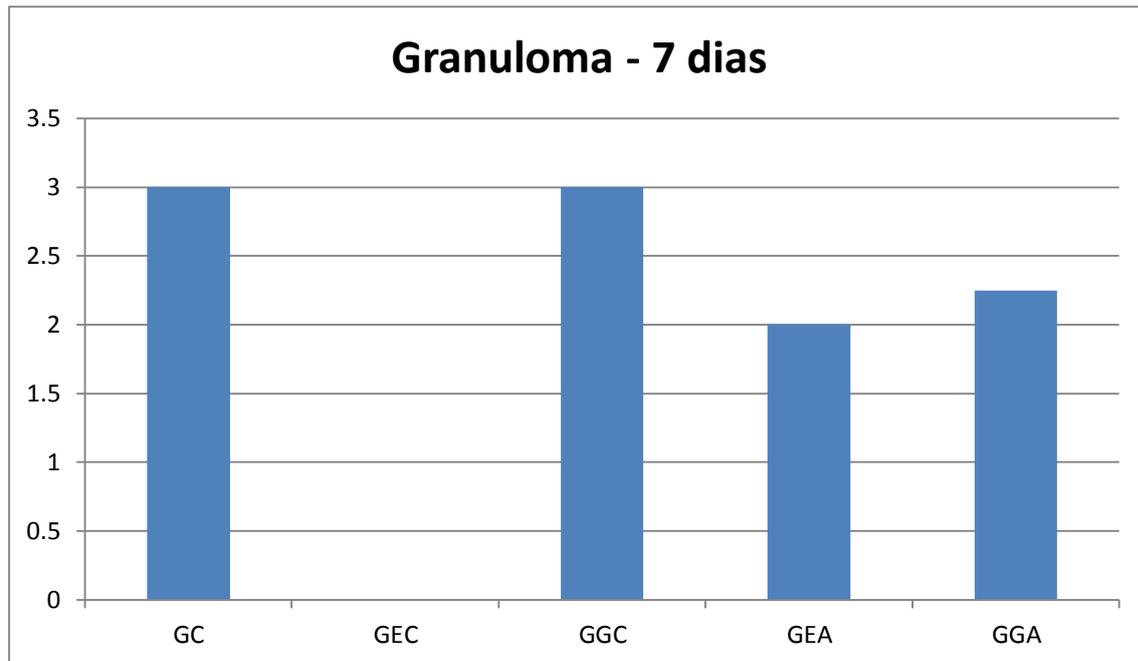
Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: p=0,0050

Embebido Copaíba GEC e Embebido Andiroba GEA: p=0,0486

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Andiroba GGA: p=0,0050

Anexo 09 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da necrose tecidual, no 21º dia de eutanásia dos intergrupos

		Granuloma	7°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
3	0	3	2	3
3	0	3	2	2
3	0	3	2	2
3	0	3	2	2



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0017$

*Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0013$

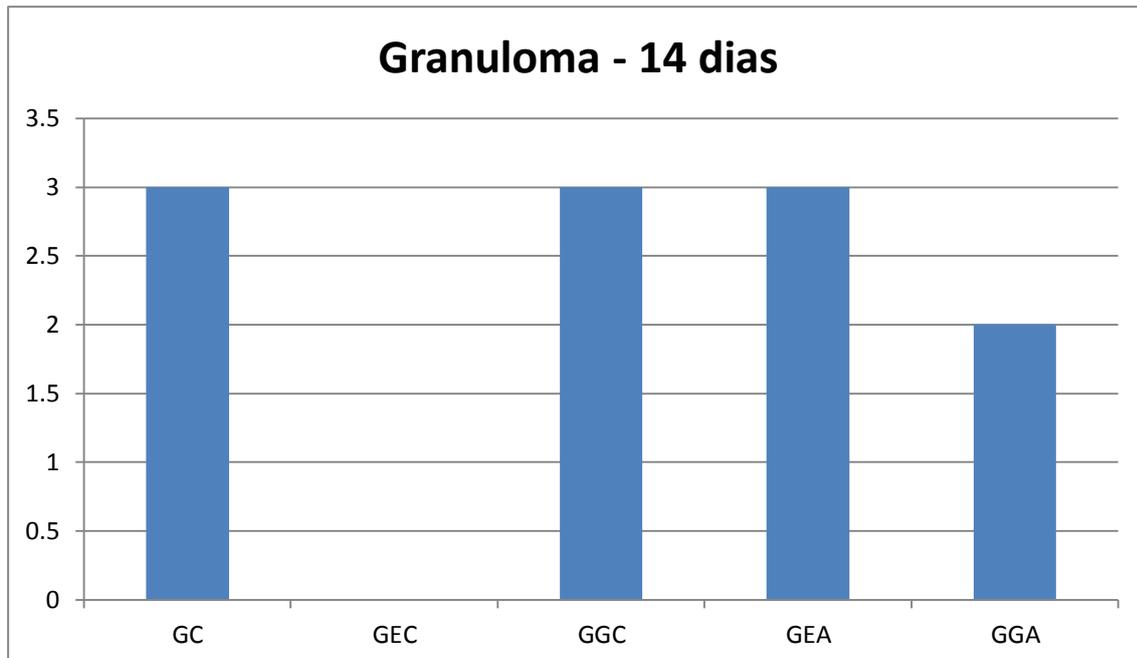
Controle GC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0558$

*Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p=0,0013$

Gavagem Copaíba GGC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0558$

Anexo 10 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da formação de granuloma, no sétimo dia de eutanásia dos intergrupos

		Granuloma	14°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
3	0	3	3	1
3	0	3	3	1
3	0	3	3	3
3	0	3	3	3



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0030$

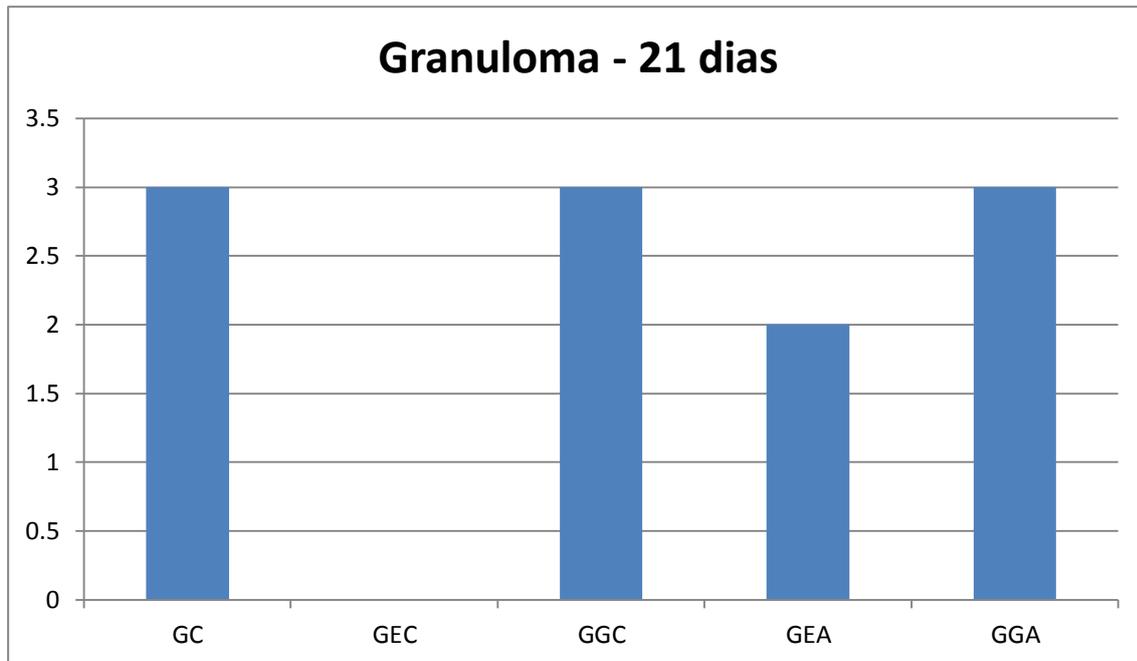
Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0086$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p=0,0086$

Embebido Copaíba GEC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0086$

Anexo 11 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da formação de granuloma, no 14º dia de eutanásia dos intergrupos

		Granuloma	21°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
3	0	3	1	3
3	0	3	1	3
3	0	3	3	3
3	0	3	3	3



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0030$

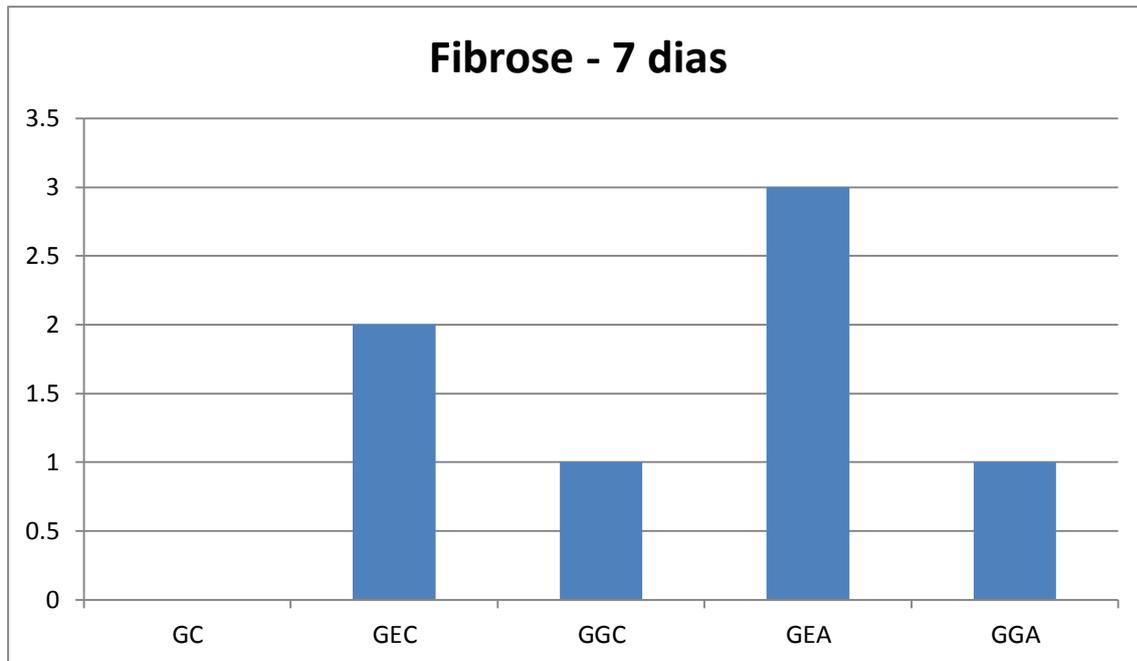
Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0086$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p=0,0086$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0086$

Anexo 12 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da formação de granuloma, no 21º dia de eutanásia dos intergrupos

		Fibrose		7°d
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
0	2	1	3	1
0	2	1	3	1
0	2	1	3	1
0	2	1	3	1



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0008$

Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0041$

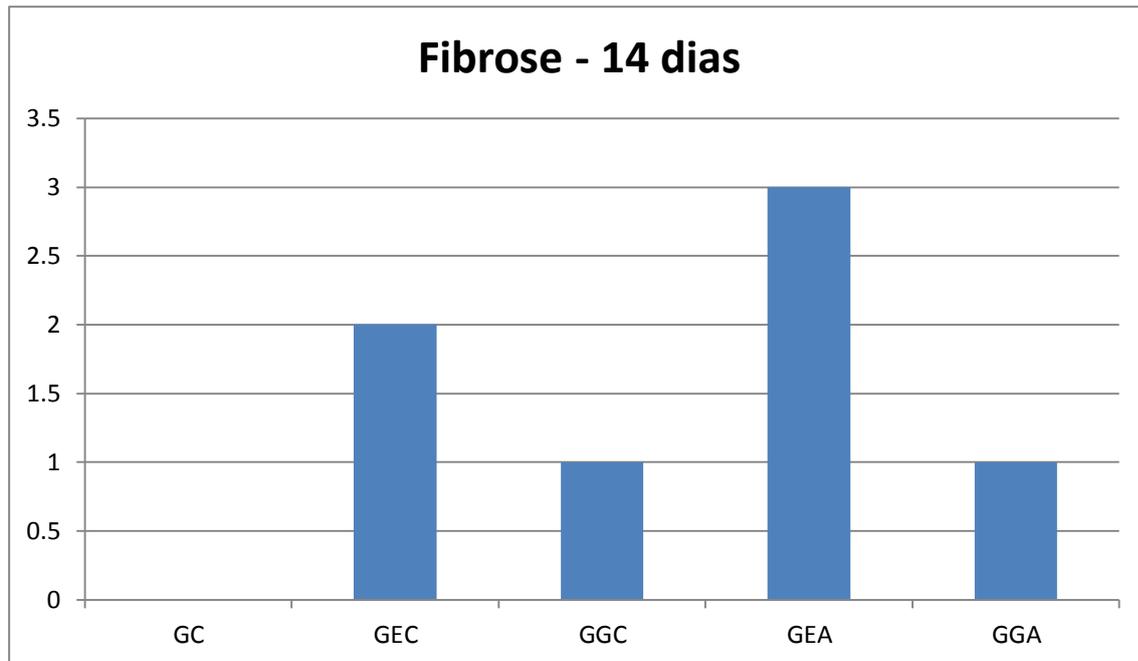
Controle GC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0001$

Gavagem Copaíba GGC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0168$

Embebido Andiroba GEA e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0168$

Anexo 13- Tabela e gráfico da avaliação microscópica da fibrose local, no sétimo dia de eutanásia dos intergrupos

		Fibrose	14°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
0	2	1	3	1
0	2	1	3	1
0	2	1	3	1
0	2	1	3	1



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0008$

Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0041$

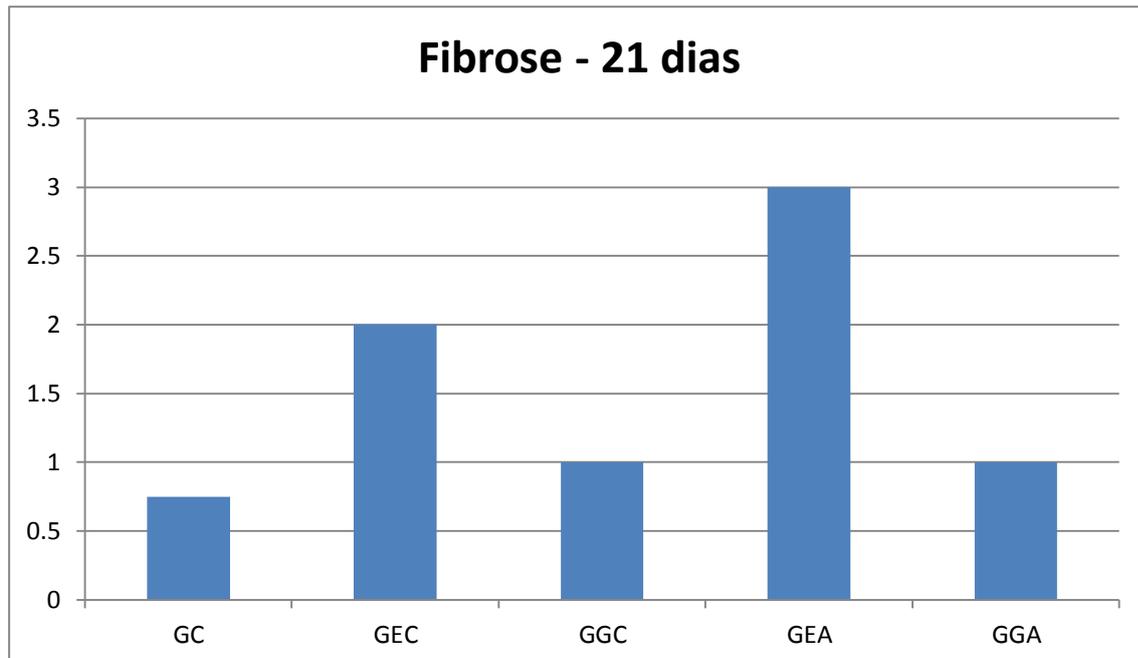
Controle GC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0001$

Gavagem Copaíba GGC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0168$

Embebido Andiroba GEA e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0168$

Anexo 14 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da fibrose local, no 14º dia de eutanásia dos intergrupos

		Fibrose	21°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
0	2	1	3	1
1	2	1	3	1
1	2	1	3	1
1	2	1	3	1



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0012$

Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0314$

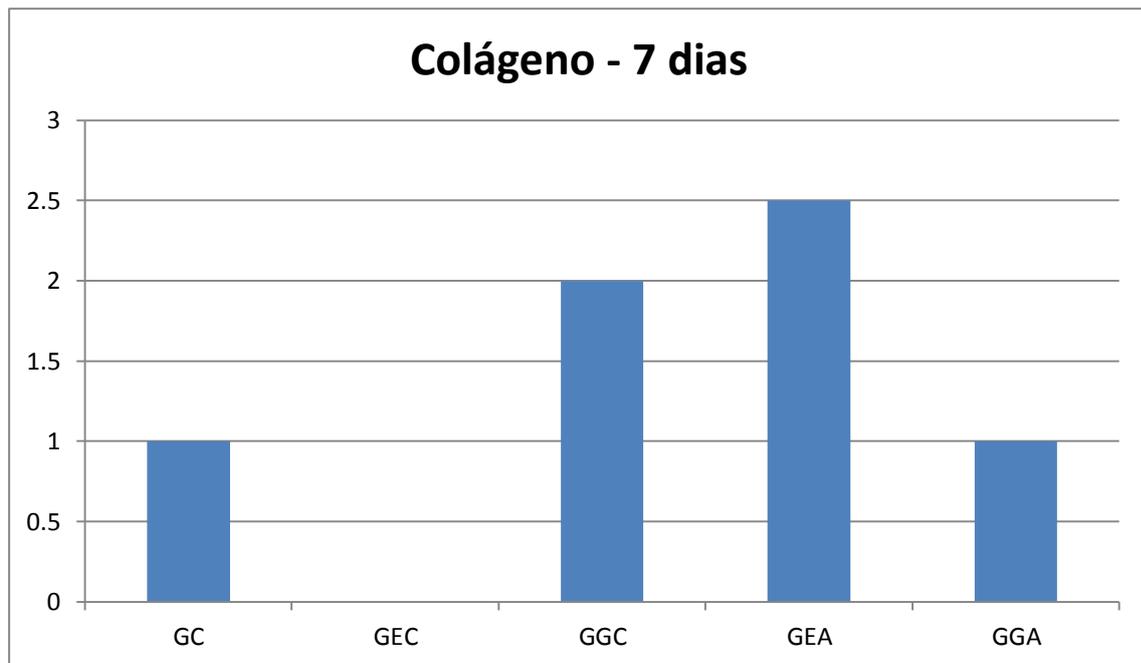
Controle GC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0019$

Gavagem Copaíba GGC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0060$

Embebido Andiroba GEA e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0060$

Anexo 15 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da fibrose local, no 21º dia de eutanásia dos intergrupos

		Colágeno	7°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
1	0	1	1	1
1	0	1	3	1
1	0	3	3	1
1	0	3	3	1

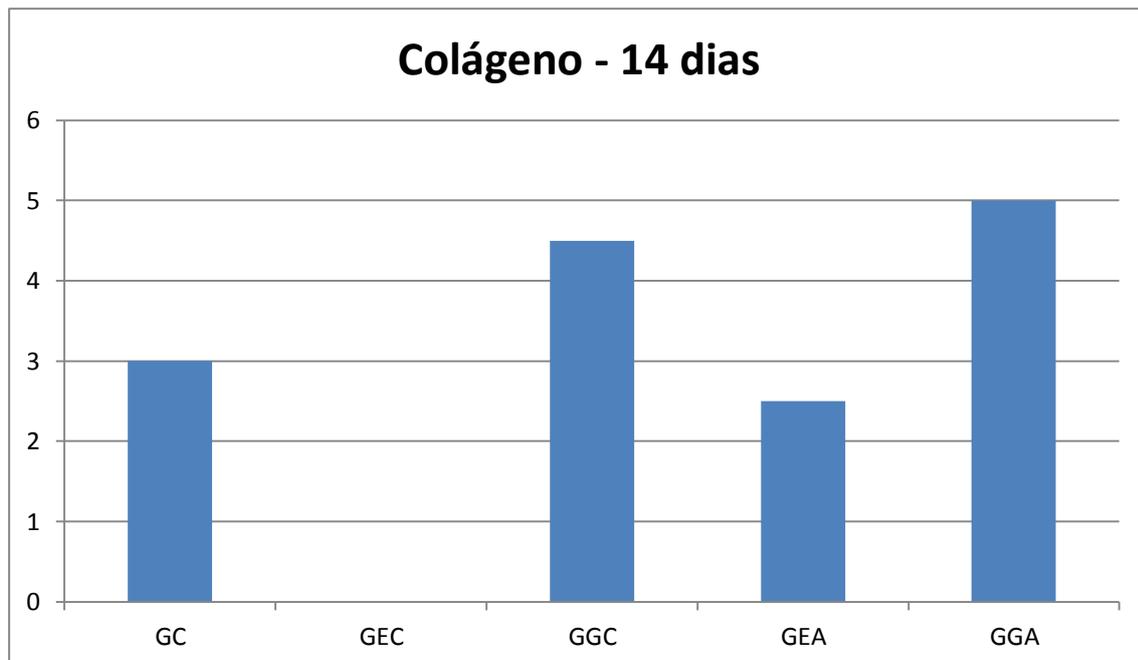


Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0049$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p=0,006$
 Embebido Copaíba GEC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0013$

Anexo 16 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da presença de colágeno, no sétimo dia de eutanásia dos intergrupos

		Colágeno	14°d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
3	0	3	4	5
3	0	5	2	5
3	0	5	3	5
3	0	5	1	5



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0026$

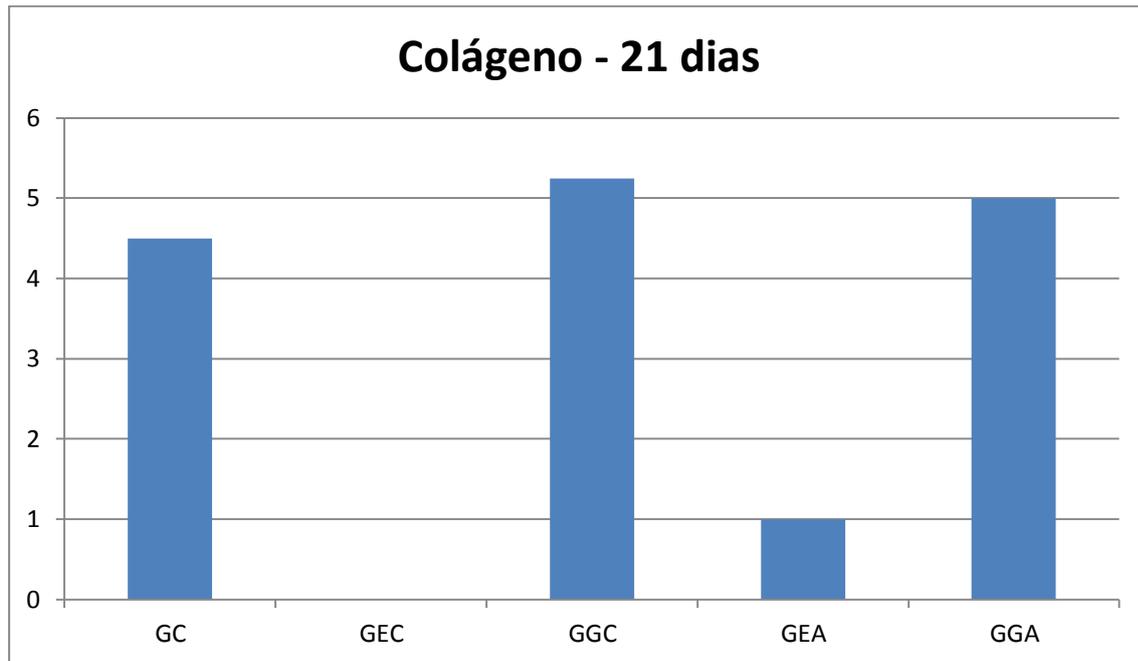
Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba: $p=0,0025$

Embebido Copaíba GEC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0005$

Embebido Andiroba GEA e Gavagem Andiroba GGA: $p=0,0392$

Anexo17 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da presença de colágeno, no 14º dia de eutanásia dos intergrupos

		Colágeno	21d	
Controle	Emb Copaíba	Gav Copaíba	Emb Andiroba	Gav Andiroba
5	0	5	1	5
5	0	5	1	3
5	0	5	1	6
3	0	6	1	6



Teste de Kruskal-Wallis
 $p=0,0031$

Controle GC e Embebido Copaíba GEC: $p=0,0131$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Copaíba GGC: $p= 0,0023$

Embebido Copaíba GEC e Gavagem Andiroba GGA: $p= 0,0021$

Gavagem Copaíba GGC e Embebido Andiroba GEA: $p=0,0365$

Embebido Andiroba GEA e Gavagem Andiroba GGA: $p= 0,0339$

Anexo 18 – Tabela e gráfico da avaliação microscópica da presença de colágeno, no 21º dia de eutanásia dos intergrupos

7. REFERÊNCIAS

Akerele O. Summary of WHO guidelines for assessment of herbal medicines. *Herbal Gram*. 1993;28:13-9.

Albuquerque JM. Plantas medicinais de uso popular. ABREAS/MEC, Brasília. 1989.p. 95.

Alimoglu O, Akcakaya A, Sahin M, Unlu Y, Ozkan OV, Sanli E et al. Prevention of adhesion formations following repair of abdominal wall defects with prosthetic materials (an experimental study). *Hepatogastroenterology*. 2003;50(51):725-8.

Araujo URMF, Czezczko NG, Hemoviski FE, Araújo HVCP. Escolha do material da tela para disposição intraperitoneal na correção cirúrgica de defeitos herniários da parede abdominal. *Arq Bras Cir Dig*. 2010;23(20):118-21.

Araujo URMF, Czezczko NG, Ribas-Filho JM, Malafaia O, Budel VM, Balderrama CMSR et al. Reparo intraperitoneal de defeitos da parede ventral do abdome com telas de poliéster com colágeno e polipropileno com ácido poliglicólico. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2009;36(3):241-9.

Araújo Júnior FA, Braz MN, Rocha Neto OG, Costa FD, Brito MVH. Efeito do óleo de copaíba nas aminotransferases de ratos submetidos à isquemia e reperfusão hepática com e sem pré-condicionamento isquêmico. *Acta Cir Bras*. 2005;20(1):93-9.

Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Rev Bras Ciências Farmacêuticas*. 2005;41(1):27-51.

Baroncello JB, Czezczko NG, Malafaia O, Ribas-Filho JM, Nassif PAN, Dietz AU. O uso de telas Paritex® e Surgisis® na correção de defeitos produzidos na parede abdominal de coelhos. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(4):323-9.

Barreto JG, Matos AP. Efeito da fonoforese de óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) sobre o edema inflamatório agudo [tese]. Belém. Universidade do Estado do Pará. 1998.

Bellón JM, Garcia-Carranza A, Jurado F, Garcia-Honduvilla, Carrera-San Martin. Peritoneal Regeneration after implant f a composite prosthesis in the abdominal wall. *World J Surg.* 2001;25(2):147-52.

Bellón JM, Rodrigues M, Garcia-Honduvilla N, Gómez-Gil V, Pascual G, Buján J. Peritoneal effects of prosthetic meshes used to repair abdominal wall defects: monitoring adhesions by sequential laparoscopy. *J Laparoend& Ad Surg Techniques.* Madrid. 2007;17(2):160-6.

Bermejo BP, Abad MJ, Diaz AM, Villaescuza L, Gonzales MA, Silva AM. Sesquipertenes from *Jasonia Glutinosa*: in vitro antiinflammatory activity. *Biol & Pharmaceu Bulletin.* 2002;25(1):1-4.

Binda MM, Molinas CR, Koninckx PR. Reactive oxygen species and adhesion formation – clinical implications in adhesion prevention. *Human Reprod and Reprod.* 2003;18(12):2503-07.

Binnebösel M, Klink CD, Otto J, Conze J, Jansen PL, Anuirov M et al. Impact of mesh positioning on foreign body reaction and collagenous ingrowth in a rabbit model of open incisional hernia repair. *Hernia.* 2010;14(1):71-7.

Biondo-Simões MLP, Paula JB. Bases experimentais da cirurgia de hérnia. In. Lázaro da Silva A. *Hérnias.* 2ª ed. São Paulo: Roca; 2006. p.905-8.

Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res.* 2006;132(1):03-12.

Breneton J. *Pharmacognosyphyto chemistry medical plants.* 2 ed. Lavoisier Publishing, Paris. 1993.p.74-467.

Brito MVH, Oliveira RVB, Reis JMC. Estudo macroscópico do estômago de ratos após administração de óleo de copaíba. *Rev Para Med.* 2000;14(3):29-33.

Brito MVH, Moreira RJ, Tavares MLC, Carballo MCS, Carneiro TX, Santos AAS. Efeito do óleo de copaíba nos níveis séricos de uréia e creatinina em ratos submetidos à síndrome de isquemia e reperfusão renal. *Acta Cir Bras.* 2005;20(3):243-6.

Brito MVH, Figueiredo RC, Tavares MLC, Silveira TS, Cantanhêde G. Efeito dos óleos de andiroba e copaíba na miosite induzida em ratos. *Rev Para Med.* 2006;20(2):17-24.

Brito e Silva MS, Melo RM, Menezes LB, Malmonge SM, Franco LG, Paulo NM. 2-hydroxyethyl methacrylate composite – polypropylene mesh for preventing peritoneal adhesions in female dogs. *Acta Cir Bras.* 2010;25(4):342-50.

Botelho NM, Silva PRFS, Silva GCF, Casella SFM, Sampaio ARS, Carvalho RA. Avaliação macroscópica de feridas cutâneas aberta em ratos, tratadas com óleo de andiroba. *Rev Para Med.* 2001;15(2):17-22.

Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7):1-32.

Burger JWA, Halm JÁ, Wijsmuller AR, Raa ST, Jeekel J. Evaluation of new prosthetic meshes for ventral hernia repair. *Surg Endosc.* 2006;20(8):1320-25.

Campos ACL, Borges-Branco A, Groth AK. Cicatrização de feridas. *Arq Bras Cir Dig.* 2007;20(1):51-8.

Canis M, Botchorishvili, Wattiez A, Rabischong B, Houlle C, Mage G et al. Prévention des adhérences péritonéales. *J Obst Gyn and Reprod Biol.* 2001;30(4):305-24.

Carrel A. The treatment of wounds. *JAMA.* 1910; 55:2148.

Casamanda RSM. Farmacognosia com farmacodinamia. Científico Médica, Barcelona. 1968.p.1121.

Cheong YC, Laiard SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human Reprod and Embryol.* 2001;7(6):556-66.

Clark RAF. Wound repair. In. Kumar, Robbins, Cotran: *Pathologic Basis of Disease*, 7 ed. Saunders. 2005:p.112.

Costa-Silva JH, Lyra MMA, Lima CR, Arruda VM, Araújo AV, Ribeiro A, et al. A toxicological evaluation of the effect of *Carapa guianensis* Aubleton pregnancy in *Wistar* rats. *J Ethnopharmacol.* 2007;112:122-6.

De Virgílio C, Elbassir M, Hidalgo A, Schaber B, French S, Amin S. Fibrin glue reduces the severity of intra-abdominal adhesions in a rat model. *Am J Surg.* 1999;178(6):577-80.

Del Carlo RJ, Galvão SR, Tinto JJ, Pontini ACG, Lopes MAF. Estudo macroscópico das aderências peritoneais provocadas experimentalmente em cães. *Ciência Rural.* 1997;27(2):273-8.

Demir U, Mihmanli M, Coskun H, Dilege E, Kalyoncu A. Comparison of prosthetic materials in incisional hernia repair. *Surg Today.* 2005;35(3):223-7.

Di Zerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and postsurgical adhesion formation. *Human Reprod and Embryol.* 2001;7(6):547-55.

Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesion. *Human Reprod Update.* 2001;7(6):567-76.

Dias AM, Abad MJ, Fernandez L, Recuero C, Villaescusa L, Silvan AM et al. In vitro anti-inflammatory activity of iridoids and triterpenoid compounds isolated from *Phillyrea latifolia* L. *Biolog & Pharmace. Bulletin.* 2000;36(2):421-7.

Dias LZ. Retração e fibroplasia em prótese de polipropileno – estudo experimental em ratos [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul: 2009.

Diaz AVM. Aderências intestinais aos materiais protéticos nas reparações herniárias. In: González JAC. Hérnias da parede abdominal: diagnóstico e tratamento. 2a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. p.65-71.

Diogo-Filho A, Lazarini BCM, Vieira-Junior F, Silva GJ, Gomes HL. Avaliação das aderências pós-operatórias em ratos submetidos à peritonostomia com tela de polipropileno associada à nitrofurazona. *Arq Gastroenterol.* 2004;41(4):245-9.

Duron JJ. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Disease.* 2007;9(2):14-24.

Eller R, Twaddell C, Poulos E, Jenevein E, Mcintire D. Abdominal adhesions in laparoscopic hernia repair. *Surg Endosc.* 1994;8(3):181-4.

Falci F. Análise crítica das próteses na região inguinal. In: Lázaro da Silva A. Hérnias da parede abdominal. São Paulo: Atheneu; 1997. p.141-51.

Fernandes RM, Pereira NA, Paulo LG. Anti-inflammatory activity of Copaiba balsam (*Copaifera cearensis*, Huber). *Rev Bras Farm* 1992;73(3):53-6.

Ferrante CJ, Leibovich SJ. Regulation of macrophage polarization and wound healing. *Advances in Wound Care.* 2012;1(1):10-6.

Freire DCB, Brito-Filha CRC, Carvalho-Zilse GA. Efeito dos óleos vegetais de andiroba (*Carapa* sp.) e copaíba (*Copaifera* sp.) sobre forídeo, pragas de colméias, (Diptera:Phoridae) na Amazônia Central. *Acta Amaz.* 2006;36(3):365-8.

Gianlupi A, Trindade MRM. Comparação entre o uso de fio inabsorvível (polipropileno) e fio absorvível (poligalactina 910) na fixação de prótese de polipropileno em correção de defeitos músculo-aponeuróticos da parede abdominal. Estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras.* 2004;19(2):94-102.

González JCM, Castillo OA. Materiais protéticos em hernioplastias. In. González JAC. Hérnias da parede abdominal: diagnóstico e tratamento. 2a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. p.31-48.

Gonzalez R, Rodeheaver GT, Moody DL, Foresman PA, Ramshaw BJ. Resistance to adhesion formation: a comparative study of treated and untreated mesh products placed in the abdominal cavity. *Hernia*. 2004;3(8):213-9.

Hammaoud A, Gago L, Diamond MP. Adhesions in patients with chronic pelvic pain: a role for adhesiolysis? *Fertility and Sterility*. 2004;27(3):1483-91.

Holzheimer RG. First results of Lichtenstein hernia repair with Ultrapro®-mesh as cost saving procedure quality control combined with a modified quality of life questionnaire in a series of ambulatory operated patients. *Eur J M Research*. 2004;9(6):323-7.

Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh – A randomized controlled study. *Surgery*. 1999;125:211-6.

Junge K, Binnebosel M, Von Trotha KT, Rosch R, Klinge U, Neumann UP et al. Mesh biocompatibility: effects of cellular inflammation and tissue remodeling. *Lang Arch Surg*. 2011;397(2):255-70.

Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obst & Gyn and Reprod Biol*. 2010;150(2):111-8.

Kist C, Manna BB, Montes JHM, Bigolin AV, Grossi JVM, Cavazzola LT. Estudo comparativo de aderências intraperitoneais associadas ao uso das telas de polipropileno e de malha leve de polipropileno revestida com ácido graxo ômega-3. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39(3):201-5.

Klosterhalfen B, Junge K, Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Exp Review Med Devices*. 2005;2(1):103-17.

Konstantinovic ML, Lagae P, Zheng F, Verbeken EK, Ridder DD, Deprest JA. Comparison of host response to polypropylene and non-cross-linked porcine small intestine serosal-derived collagen implants in a rat model. *BJOG*. 2005;112:1554-60.

Kyriakidis AV, Persinakis I, Alexandris I, Athanasiou K, Papadopoulos C, Mpsikos I. Parecoxib sodium in treatment of postoperative pain after Lichtenstein tension-free mesh inguinal hernia repair. *Hernia*. 2011;15(1):59-64.

Lasche MW, Haufel JM, Thorlacius H, Menger MD. New experimental approach to study host tissue response to surgical mesh materials *in vivo*. *J Biomed Mat Research*. 2005;74(4):696-704.

Lázaro da Silva A, Pimenta LG. In. *Hérnia Incisional*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2004.

Leroy JL, Mutter D, Forgione A, Inoue H, Vix M, Bailey C et al. The new 4DDome prosthesis: an original light and partially absorbable composite mesh for hernia repair. *Hernia*. 2006;10(5):401-08.

Lontra MB, Bigolin AV, da Costa RG, Grossi JV, Scalco P, Roll S, Cavazzola LT. Efetividade do uso combinado de filme de ácido láctico e tela de polipropileno na formação de aderência intraperitoneal – um modelo experimental em ratos. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(5):364-9.

Maciel MAM, Pinto AC, Veiga Júnior VF. Plantas medicinais: a necessidade de estudo multidisciplinares. *Quím Nova*. 2002;25(3):429-38.

Melo RS, Goldenberg A, Goldenberg S, Leal AT, Magno A. Efeitos da prótese de polipropileno colocada por inguinotomia no espaço pré-peritoneal, em cães. Avaliação laparoscópica e microscópica. *Act Cir Bras*. 2003;18(4):289-96.

Mendonça RJ, Coutinho-Netto J. Aspectos celulares da cicatrização. *An Bras Dermatol*. 2009;84(3):257-62.

Minossi JG, Lázaro da Silva A, Spadella CT. O uso as prótese na correção das hérnias da parede abdominal, é um avanço, mas seu uso indiscriminado, um abuso. Rev Col Bras Cir. 2008;35(6):416-24.

Minossi JG, Caramori CA, Leite CVS, Naresse LE. Comparative study between two techniques of incisional hernia repair with popypropylene mesh in rabbits. Acta Cir Bras. 2010;25(5):423-7.

Montes LV, Broseghini LP, Andreatta FS, Sant'Anna MES, Neves VM, Silva AG. Evidências para o uso de óleo-resina de copaíba na cicatrização de ferida – uma revisão sistemática. Natureza on line. 2009;7(2):6167.

Nayak BS, Kanhai J, Milne DM, Swanstin WH, Mayers S, Eversley M et al. Investigation of the wound healing activity of *Carapa guianensis* L. (Meliceae) bark extract in rats using excision, incision and space wound models. J Med Food. 2010;13(5):1141-6.

Nyhus LM, BombeckT. Hérnias. In. Sabiston Jr DC. Textbook of Surgery – The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 13^a ed. Philadelphia: Igaku-Shoin/Saunders; 1986.

Noguchi A, Reis JMC, Dias CS, Epaminondas WA, Azevedo PSR, Brito MVH. Níveis séricos de aminotransferases, bilirrubinas e gama-glutamil transpeptidase após a administração de óleo de copaíba em ratos. Acta Cir Bras. 2002;17(2):130-4.

O'Dwyer PJ, Kingsnorth NA, Molloy RG, Small PK, Lammers B, Horeyseck G. Randomized clinical trial assessing impact of a lightweight or heavy weight mesh on chronic pain after inguinal hernia repair. B J Surg. 2005;92(2):166-70.

Okamoto T, Yabushita HH, Nakama R, Okamoto R. Processo de reparação cutânea após incisão e sutura com fios de poligalactina 910 e poliglecaprone 25: estudo microscópico comparativo em ratos. Rev Odontologia. 2003;24(2):62-7.

Paulo NM, Malmonge SM, Menezes LB, Lima FG, Faria AM, Andrasckho MM et al. Evaluation of peritoneal adhesions formation and tissue response to polypropylene – poli (2-hydroxyethyl methacrylate) – (polyHEMA) implant on rats abdominal wall. *Acta Cir Bras.* 2010;25(4):337-41.

Penaforte RJ. Estudo da atividade antiinflamatória de duas espécies de plantas amazônica [tese]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz: 2003.

Penido C, Conte FP, Chagas MS, Rodrigues CA, Pereira JF, Henriques MG. Antiinflammatory effects of natural tetranortiterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on zymosan-induced arthritis in mice. *Inflamm Res.* 2006;55(11):457-64.

Pieri FA. Efeito (in vitro/in vivo) do óleo de copaíba (*Copaifera officinalis*) sobre bactérias formadoras de placa dental em cães (*Canis lúpus familiaris*) [tese]. Alfenas: Universidade José do Rosário Vellano: 2007.

Pieri FA, Mussi MC, Moreira MAS. Óleo de copaíba (*Copaifera* sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. *Rev Bras Pl Med.* 2009;11(4):465-72.

Poulose BK, Shelton J, Phillips S, Moore D, Nealon W, Penso S et al. Epidemiology and cost of ventral hernia repair: making the case for hernia research. *Hernia.* 2012;16(2):179-83.

Pundek MRZ, Czezko NG, Yamamoto CT, Pizzato RF, Czezko LEA, Dietz UA et al. Estudo das telas cirúrgicas de polipropileno/poliglicaprone e de polipropileno/polidioxanona/celulose oxidada regenerada na cicatrização de defeito produzido na parede abdominal de ratos. *Arq Bras Cir Dig.* 2010;23(2):94-9.

Ramos MFS. Desenvolvimento de microcápsulas contendo a fração volátil de copaíba por spray-drying: estudo de estabilidade e avaliação farmacológica [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo: 2006.

Restrepo JFP. Hérnias abdominais. In Coelho JCU. *Aparelho Digestivo – Clínica e Cirurgia.* 2ª ed. Rio de Janeiro. Medsi; 1996.

Revilla J. Plantas da Amazônia: oportunidades econômicas e sustentáveis. Manaus (AM): Programa de Desenvolvimento Empresarial e Tecnológico; 2000. 405p.

Ribeiro CMB, Junior VAZ, Neto JCD, Vasconcelos BCE. Estudo clínico e histopatológico da reação tecidual às suturas interna e externa dos fios monofilamentares de nylon e poliglecaprone 25 em ratos. *Acta Cir Bras.* 2005;20(4):284-91.

Ricciardi BF, Chequim LH, Gama RR, Hassegawa L. Correção de hérnia abdominal com tela envolta por tecido fibroso – estudo em ratos Wistar. *Rev Col Bras Cir.* 2012;39(3):195-200.

Robinson TN, Clarke JH, Schoen J, Walsh MD. Major mesh related complications following hernia repair: events reported to the food and drug administration. *Surg Endos.* 2005;19(12):1556-60.

Rodrigues BD, Fonseca AXC, Brito MVH, Brito NMB. Efeito do óleo de andiroba na isquemia e reperfusão renal em ratos. *Rev Para Med.* 2008;22(2):9-16.

Sampaio PTB. Andiroba (*Carapa Guianensis*). In: Cley JW, Sampaio PTB, Clement CR. Biodiversidade Amazônica: exemplos e estratégias de utilização. Manaus: Programa de Desenvolvimento Empresarial e Tecnológico; 200.p.243-51.

Shanley P, Cymerys M, Galvão J. Frutíferas da mata na vida amazônica. Belém (PA): INPA; 1998. 127p.

Sher W, Pollack D, Paulides CA, Matsumoto T. Repair of abdominal wall defects: Gore-Tex vs. Marlex graft. *Am Surg.* 1980;46(11):618-23.

Shin SC, Kang JK, Lee KR, Han JW, Choi WS. Suppression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in RAW-264.7 macrophages by sesquiterpenes lactones. *J of Toxic and Environm Health.* 2005;68(23-24):2119-31.

Silva W. Avaliação morfofuncional da fixação de tela de polipropileno com adesivo sintético ou biológico em hérnia ventral de coelhos [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; 2006.

Silva LS. Reparação tecidual após implante intraperitoneal de telas de polipropileno de gramaturas diferentes e tela de polipropileno com filme de poliglicaprone para correção de defeito da parede abdominal em ratos. [tese]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás: 2011.

Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999;341:738-46.

Simões JC, Battaglin FS, Outi DNE. Aplicação tópica de glicocorticóide e avaliação de aderências intraperitoneais em ratos. *Rev Med Res.* 2010; 12(4):118-23.

Smiettanski M. Randomized clinical trial comparing a polypropylene with a poliglicaprone and polypropylene composite mesh for inguinal hernioplasty. *British Journal Surgery.* 2008;95:1462-68.

Souza Júnior OG, Guimarães Neto HP, Pinto NT, Santos MT, Carvalho RA. Achados macroscópicos na cavidade peritoneal de ratos após aplicação de óleo de copaíba. *Rev Para Med.* 2002;16(1):14-8.

Speranzini MB, Deutsh CR. Grandes hérnias incisionais. *Arq Bras Cir Dig.* 2010;23(4): 280-6.

van 't Riet M, de Vos van S, Peggy J, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW et al. Prevention of adhesion to prosthetic mesh: comparison of different barriers using an incisional hernia model. *Ann Surg* 2003;237(1):123-8.

Tognini JRF, Goldenberg S, Simões MJ, Sauer L, Melo RL, Ortiz PLA. Efeito do diclofenaco de sódio na cicatrização da parede abdominal de ratos. *Acta Cir Bras.* 1998;13(3):00-00.

Tognini JRF, Fagundes DJ, Novo NF, Juliano Y. Estudo biomecânico e morfológico da cicatrização da parede abdominal sob ação do meloxicam. *Acta Cir Bras.* 2000;15(3):15-21.

Ultrabo CAL, Czczko NG, Busato CR, Montemor-Netto MR, Malafaia O, Dietz UA. Comparative study between polypropylene and polypropylene/poliglecaprone meshes used in the correction of abdominal wall defect in rats. *Acta Cir Bras.* 2012;27(4):300-5.

Usher FC. A new plastic prosthesis for repairing tissue defects of the chest and abdominal wall. *Am J Surg.* 1959;97:629-32.

Vaz M. Avaliação do tempo de fibroplasia em tela de polipropileno na correção de hérnia incisional da parede abdominal: estudo experimental em ratos [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul: 2007.

Veiga Junior VF, Pinto AC. O gênero *copaifera* L. *Quím Nova.* 2002;28(3):273-86.

Veiga Junior VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? *Quím Nova.* 2005;28(3):519-28.

Vieira LS. Fitoterapia da Amazônia. 2ª ed. São Paulo: Agronômica Ceres; 2004. 347p.

Yelimlies B, Alponat A, Cubucku A, Kuru M, Oz S, Ercin C et al. Carboxymethylcellulose coated on visceral on visceral face of polypropylene mesh prevents adhesion without impairing wound healing in incisional hernia model in rats. *Hernia.* 2003;7(3):130-3.

Watanabe LM, Watanabe ALC. Efeitos do tenoxicam sobre a cicatrização da parede abdominal: estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras.* 2005;20(2):140-3.

Wube AA, Gibbons S, Asres K, Streit B, Adams M, Bauer R et al. In vitro 12(S)-HETE and leukotriene metabolism inhibitory activity of sesquiterpenes of *Warburgia ugandensis*. *Plant Med.* 2006;72(8):754-6.

Zanini AC, Basile AC, Sertié JA, Freitas PCD. Anti-inflammatory activity of oleoresin from Brazilian *copaifera*. *J. Ethnopharmacol.* 1988;22(1):101-9.

Zong X, Li S, Chen E, Garlic B, Kim KS, Fang D et al. Prevention of postsurgery-induced abdominal adhesions by electrospun bioabsorbable nanofibrous poly(lactide-co-glycolide)-based membranes. *Ann Surg.* 2004;240(5):910-5.